

Aus der medizinischen Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
Charité Campus Mitte

DISSERTATION

Untersuchungen zu Störungen von Lungenfunktion, Gasaustausch
und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei Langzeitüberlebenden
nach Lebertransplantation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité,
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Klaus Walldorf
aus Aurich

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Hauss
 2. Prof. Dr. med. P. Neuhaus
 3. Prof. Dr. med. M. Plauth

Datum der Promotion: 27.07.2004

Lungenfunktion, Gasaustausch und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei Langzeitüberlebenden nach orthotoper Lebertransplantation (OLT)

Einleitung: Bei Langzeitüberlebenden nach OLT findet sich eine Reduktion der Diffusionskapazität ohne Veränderungen des Lungeninterstitiums (nachweisbar in der high resolution Computertomographie HR-CT) und eine Reduktion der Muskelmasse. Wir untersuchten daher den Pathomechanismus der Diffusionsstörung, den zeitlichen Verlauf der Diffusionskapazität und die Auswirkungen der Lungen- und Atemfunktion auf die kardiopulmonale Belastbarkeit.

Methoden: Bei 38 Lebertransplantierten (67.7Mon. nach OLT) wurden Diffusionskapazität, Membranfaktor, Kapillarovolumen, Atemantrieb, maximaler inspiratorischer Druck (P_Imax), die maximale O₂-Aufnahme (VO₂max) und Atemeffizienz bestimmt und ein HR-CT der Lunge sowie eine Echokardiographie durchgeführt.

Ergebnisse: Diffusionsstörungen bestanden bei 21% der Patienten. Der Diffusionskoeffizient war gegenüber der Voruntersuchung um 4% angestiegen 4% (p<0.05). Der Anteil des alveolokapillaren Membranwiderstands am pulmonalen Gesamtwiderstand war bei Patienten mit Diffusionsstörung gegenüber Patienten ohne Diffusionsstörungen erhöht (61% vs. 56%; p<0.05). VO₂max war bei 41 % der Patienten vermindert. Diese zeigten eine reduzierte Atemeffizienz, welche positiv mit P_Imax korrelierte.

Schlussfolgerung: Ursächlich für die Diffusionseinschränkung sind vorwiegend Veränderungen der alveolokapillaren Membran. Diese sind jedoch nicht im HR-CT nachweisbar. Die Diffusionsstörung ist im Verlauf rückläufig. Die kardiopulmonale Belastbarkeit ist durch eine reduzierte Atemeffizienz beschränkt, welche durch eine verminderte Atemmuskulatur mit veränderter Atemmechanik und Übergewichtigkeit bedingt ist.

Schlagwörter: Lebertransplantation, Lungenfunktion, Diffusion, kardiopulmonale Belastbarkeit

Pulmonary function, pulmonary gas exchange and cardiopulmonary exercise capacity (VO₂max) in long-term survivors after orthotopic liver transplantation (OLT)

Introduction: In long-term survivors after OLT, a reduction of the diffusion capacity (TLCO) may be noticed in absence of interstitial pulmonary changes (as observed in high resolution computertomography HR-CT). Also a diminution of the body muscle mass may be seen together with an increase in body fat mass. We tried to identify the origin of the pulmonary diffusion impairment as an alteration of the membrane factor or the capillary volume. We analysed the progression of the impairment in the course time and the effects of cardiac and respiratory function on VO₂max.

Methods: In 38 patients (67.7 month after OLT) we determined TLCO, membrane factor, capillary volume, ventilatory drive, maximal inspiratory pressure (P_Imax), maximal O₂-uptake on exercise and breathing efficiency. Also HR-CT and echocardiography have been performed.

Results: Diffusion impairment has been found in 21% of the patients. In the course of 3 years the diffusion coefficient has increased by 4% ($p < 0.05$). In patients with an impaired TLCO the resistance caused by the alveolocapillary membrane had a greater portion of total diffusion resistance than in patients with a regular TLCO (61% vs. 56%; $p < 0.05$). VO₂max was reduced in 41 % of the patients. These patients had a lower breathing efficiency, which correlated positively to P_Imax.

Conclusion: The reduction of pulmonary diffusion impairment is mainly caused by alterations of the alveolocapillary membrane. These alterations can not be detected in HR-CT. The diffusion impairment has shown to be regressive in the course of time. The limitation of VO₂max is caused by a reduced breathing capacity, which is the result of impairment of respiratory muscles -leading to an altered breathing pattern- and obesity.

Keywords: liver transplantation, pulmonary function, diffusion, cardiopulmonary exercise

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Allgemeine Einleitung	8
1.2 Pulmonale Veränderungen bei chronisch Leberkranken	9
1.3 Einflüsse auf die Lungenfunktion durch orthotope Lebertransplantation	10
1.4 Kardiopulmonale Belastbarkeit bei chronisch Leberkranken und Lebertransplantierten	11
1.5 Ziele der Studie	12
2 Patienten und Methoden	14
2.1 Patienten	14
2.2 Lungenfunktion	17
Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie	17
Alveolokapillare Diffusionsbestimmung	19
Membranfaktor, Blutfaktor, Kreislauffaktor	22
Maximaler Inspirationsdruck und Atemantrieb	24
2.3 Kardiopulmonaler Belastungstest	25
2.4 HR-Computertomographie	29
2.5 Echokardiographie	30
2.6 Blutgasanalyse	30
2.7 Datenverarbeitung und Statistik	31
3 Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung	32
3.1 Lungenfunktion	32
3.2 Diffusion	34
3.3 Inspiratorische Drücke	39
3.4 Kardiopulmonaler Belastungstest	44
3.5 HR-Computertomographie	50
3.6 Herzfunktion	51
4 Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung	52
4.1 Lungenfunktion	52
4.2 Diffusion	55
4.3 HRCT	56
5 Diskussion	58
5.1 Spirometrische Parameter bei Langzeitlebertransplantierten	59
5.2 Diffusionsparameter bei Langzeitlebertransplantierten	61
5.3 Pathomechanismus der Diffusionsstörung	62
5.4 Kardiopulmonale Belastbarkeit	67
6 Zusammenfassung	76
7 Literaturverzeichnis	78
Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

AO	Aortenklappenwurzel
BMI	Body-Mass-Index: Gewicht in kg / (Höhe in m) ²
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
Dm	Diffusionskapazität der alveolaren kapillaren Membran
ECSC	European Community for Steel and Coal
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen innerhalb der ersten Sekunde
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
hCMV	humanes Zytomegalievirus
HE	Hounsfield- Einheiten
HRCT	hochauflösende Computertomographie (High Resolution-CT)
IVS	Interventrikularseptum
KCO	CO- Transfer-Koeffizient oder Krogh-Faktor
LA	linker Vorhof (Atrium)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVPW	linksventrikuläre Hinterwand (posterior wall)
MVV	errechnetes maximales Minutenvolumen (maximal voluntary ventilation)
MW	Mittelwert
O ₂	Sauerstoff
OLT	orthotope Lebertransplantation
P0.1	inspiratorischer Munddruck 0,1 Sek. nach Beginn der Inspiration in Ruhe
P0.1max	inspiratorischer Munddruck 0,1 Sek. nach Beginn der forcierten Inspiration
PImax	maximaler inspiratorischer Munddruck bei forcierter Inspiration
Qc	kapillares Blutvolumen
RV	Residualvolumen
RVOT	rechtventrikulärer Ausstromtrakt (right ventricular outflow tract)
Std.Abw.	Standardabweichung
TLC	totale Lungenkapazität (total lung capacity)
TLCO	Lungen- Transferfaktor für CO, Diffusionskapazität
LTx	Lebertransplantierte
V _A	Alveolarvolumen
VC	Vitalkapazität
VCO ₂	CO ₂ -Abgabe
V _E	Atemminutenvolumen
V _E /VCO ₂	ventilatorischer Äquivalent für CO ₂ , die Steigung des V _E /VCO ₂ -Plottes (=Slope) bestimmt die Atemeffizienz
V _E max	Atemminutenvolumen bei maximaler Ventilation unter Belastung
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ AT	VO ₂ bei Erreichen der anaeroben Schwelle (anaerobic threshold)
VO ₂ max	maximale O ₂ -Aufnahme
V _T	Atemzugvolumen.
V _T max	maximales Atemzugvolumen unter Belastung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (world health organisation)

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

In Deutschland wurden im Jahr 2000 780 Lebertransplantationen durchgeführt [1]. Die Indikation zur Lebertransplantation war bei der Mehrzahl der Patienten (66%) die Leberzirrhose. Weitere Indikationen sind Tumoren, venöse Verschlusskrankungen, akutes Leberversagen und pädiatrische Erkrankungen [2].

Die drei häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose sind Alkoholabusus, virale Hepatitiden und Autoimmunhepatitiden.

Die Ösophagusvarizenblutung stellt die akut bedrohlichste Komplikation der Leberzirrhose dar und ist Folge des portalen Hypertonus und der resultierenden Umgehungskreisläufe. Das hepatozelluläre Karzinom ist eine organbezogene, durch den chronischen Umbauprozess hervorgerufene Komplikation der Leberzirrhose, welche von prognostischer Bedeutung ist. Als Folge des Funktionsverlustes der Leber kommt es zu weiteren Komplikationen wie zu hepatischer Enzephalopathie, Aszitesbildung und Mangelernährung.

Ziel der Lebertransplantation ist es, das Organ mit Entartungsrisiko aus dem Körper zu entfernen, den portalen Hypertonus aufzuheben sowie den parenchymatösen Ausfall zu ersetzen. Dadurch wird eine Reversibilität wesentlicher Komplikationen der Leberzirrhose ermöglicht. Von bestimmten Komplikationen wie Mangelernährung und pulmonalen Veränderungen ist jedoch bisher wenig bekannt, inwieweit sie sich nach Transplantation zurückbilden.

Diese Studie rückt pulmonale Diffusionsstörungen als Komplikation der Leberzirrhose in den Mittelpunkt der Betrachtung. Störungen der pulmonalen Diffusion, welche bei mehr als der Hälfte der Lebertransplantationskandidaten nachweisbar sind, scheinen auch nach Lebertransplantation zu persistieren, während sich restriktive oder obstruktive Lungenfunktionsstörungen nach Lebertransplantation weitgehend normalisieren [3,4]. Es liegen jedoch keine Informationen über den Langzeitverlauf der Diffusionsparameter nach Lebertransplantation vor [3-10]. Desweiteren soll die körperliche Belastbarkeit der Lebertransplantierten und der Einfluß pulmonaler, kardialer und atemmechanischer Faktoren auf die Belastbarkeit untersucht werden.

1.2 Pulmonale Veränderungen bei chronisch Leberkranken

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung lassen sich unterschiedliche Veränderungen der Lungenfunktion beobachten:

- Restriktive Veränderungen zeigten sich bei 25%, obstruktive Veränderungen bei nur ca. 3% der Patienten [5]. Diese Veränderungen der Lungenfunktion, erklären sich durch das Vorkommen von Pleuraerguß, Aszites, [11-13], Schwäche der Atemmuskulatur [14], massiver Hepatomegalie oder diffuser interstitieller Lungenerkrankungen [15], welche zu einer Behinderung der Atemexkursion oder Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum oder dem Lungeninterstitium führen.
- Das hepatopulmonale Syndrom beschreibt das Auftreten von Hypoxie oder erhöhter arterioalveolarer O₂-Differenz bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und tritt bei bis zu 50% der Kandidaten für Lebertransplantation auf [5,6]. Als Ursache werden intrapulmonale Gefäßdilatationen angenommen [5,6,16-22], welche bei 85% der Kandidaten zur Lebertransplantation zu beobachten waren [6]. Die bevorzugte Perfusion dieser Gefäßdilatationen an der Lungenbasis bei gleichzeitig reduzierter Ventilation führt zu einem Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis, welches einen erhöhten Shunt-Fluß nichtoxigenierten Blutes vor allem in aufrechter Position hervorruft [21,23-26]. Bei der Entstehung der Gefäßdilatationen wird eine durch die erkrankte Leber veränderte Produktion oder Metabolisierung von vasoaktiven Substanzen wie Prostaglandinen [27-29], vasointestinalem Peptid VIP [30,31], Substanz P [32], Stickstoffoxid NO [33-35], atrialer natriuretischer Faktor ANF [36], Plättchen aktivierender Faktor PAF [37], Thyrosin, Serotonin oder Endothelin [38] angenommen.
- Eine Beeinträchtigung der pulmonalen Diffusionskapazität läßt sich bei mehr als 50% der Kandidaten zur Lebertransplantation nachweisen. Sie besteht unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung und ihr Pathomechanismus ist weitgehend ungeklärt [3,5,6]. Die Diffusionskapazität wird durch die Beschaffenheit der alveolokapillaren Membran sowie die Größe des zum Gasaustausch zu Verfügung stehenden Kapillargefäßbettes bestimmt. Es sind zahlreiche allgemeine Einflußfaktoren wie Tageszeit, körperliche Belastung, Alter, Geschlecht, Rauchen, Körperposition, Gesundheitszustand, Trainingszustand, Wachstum und Lungengröße sowie Einflüsse durch Noxen wie Alkohol beschrieben [39-44].

1.3 Einflüsse auf die Lungenfunktion durch orthotope Lebertransplantation

Es erscheint naheliegend, daß sich Lungenfunktionsstörungen, welche durch eine Schädigung der Leberfunktion hervorgerufen sind, durch eine Lebertransplantation zumindest teilweise umkehren ließen. Andererseits treten bei Lebertransplantierten auch zusätzliche Ursachen für Lungenfunktions- und Diffusionsstörungen hinzu:

- Pleuraergüsse und Atelektasen, welche zu Ventilationsstörungen führen, treten in der frühen postoperativen Phase bei nahezu allen Transplantierten auf. Auch Operationskomplikationen wie passagere rechtsseitige Zwerchfellparese können die Ventilation einschränken [13].
- Postoperative infektiöse Komplikationen können zu Lungengerüstveränderungen führen und spielen vor allem bei den tödlichen Verläufen [45] eine bedeutende Rolle: 50-60% der Verstorbenen hatten pulmonale Infektionen als Todesursache [46,47]. Während in den ersten 4 Wochen fungale (27% der Patienten) und bakterielle Infektionen dominieren (35% der Patienten) [13,47], verschiebt sich im weiteren Verlauf das Erregerspektrum pulmonaler Infektionen: nach einem Monat herrschen hCMV und *Pneumocystis carinii* als häufigste Krankheitserreger vor [46,47]. Ein Teil der Infektionen läuft als asymptomatische hCMV- Virämie ab [47]. Dabei kann insbesondere die aktive hCMV- Infektion, wie sich an Nierentransplantierten herausstellte, zu einer Reduktion der Diffusionskapazität führen, ohne daß Zeichen einer Hypoxie oder radiologische Veränderungen auftreten [48].
- Ein schädigender Einfluß von Immunsuppressiva auf die Lungenfunktion bei Patienten nach Organtransplantation ist umstritten. Cyclosporin A wurde die unerwünschte Wirkung einer Vermehrung der Fibroblasten und die vermehrte Produktion von Kollagen zugeschrieben, welche zu einer fibrösen Verdickung der alveolaren Membran führen, und somit die Diffusionskapazität der Lunge beeinträchtigen könnte [49]. Bei Nierentransplantierten zeigte sich jedoch unter Cyclosporin A Behandlung keine Veränderung der Diffusionskapazität [50].

Eine Vielzahl an pneumologischen pathologischen Befunden bildet sich nach Lebertransplantation teilweise oder vollständig zurück:

- Spirometrische Parameter [8-10],
- Hypoxie [8-10],
- intrapulmonale Shunts [21,25,51],

- Ventilations- Perfusions- Mißverhältnis [25] sowie
- Trommelschlägelfinger [51,52] als Phänomen beim Hepatopulmonalen Syndrom.

Demgegenüber fällt auf, daß Diffusionsstörungen bei einer Vielzahl erfolgreich transplantierter Patienten persistieren. In einer Querschnittsstudie an Langzeitüberlebenden nach OLT wurde bei beinahe 70% der Patienten eine Störung der Diffusionskapazität (im Durchschnitt eine Reduktion auf 71% der Referenzwerte) gefunden [4]. Inwieweit sich solche Veränderungen in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum dennoch zurückbilden, ist offen. Eine verzögerte Rückbildung wäre theorethisch möglich, wenn die Diffusionsstörung auf Veränderungen der Beschaffenheit der alveolokapillaren Membran zurückzuführen wäre und nicht auf Änderungen des Gefäßtonus [6].

1.4 Kardiopulmonale Belastbarkeit bei chronisch Leberkranken und Lebertransplantierten

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist häufig abhängig vom Grad der Leberschädigung eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit festzustellen [53]. Als Ursachen dafür werden Skelettmuskelverlust, chronotrope kardiale Dysfunktionen und linksventrikuläre Dysfunktion diskutiert [53,54]. Andere Ursachen wie eingeschränkte Sauerstoffutilisation durch den Skelettmuskel, relative Inaktivität der Patienten mit Verminderung der aeroben Kapazität der Skelettmuskel (infolge reduzierter Kapillardichte, mitochondrialer Dichte und verminderter aerober Enzymmenge im Muskel) oder periphere Blutverteilungsstörungen müssen jedoch ebenso erwogen werden [55].

Die Leberzirrhose als Verursacher von Malnutrition und reduzierter Muskelmasse [56,57] wird durch die Lebertransplantation aufgehoben. Es ist jedoch bisher wenig untersucht, inwieweit sich die Muskulatur nach Transplantation regeneriert, zumal durch immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden und Cyclosporin A schädigende Einflüsse auf die Muskelfunktion hinzukommen, welche die Belastbarkeit weiter reduzieren können [58-60].

In welchem Maß die Atemmuskulatur vom Verlust der Muskelmasse mitbetroffen ist, und ob sich dies auf die kardiopulmonale Belastbarkeit, die spirometrischen Parameter und die Diffusionskapazität auswirkt ist bisher nicht untersucht.

1.5 Ziele der Studie

Wir untersuchten in einer Querschnittsuntersuchung bei einer Gruppe von 40 Lebertransplantierten ca. 6 Jahre nach OLT spirometrische Parameter und Diffusionskapazität, um die Häufigkeit von Lungenfunktions- und Diffusionsstörungen im längeren zeitlichen Verlauf nach der Lebertransplantation zu beurteilen.

28 dieser Patienten waren etwa 3 Jahre zuvor in einer bereits erwähnten Studie [4] bezüglich ihrer Lungenfunktion untersucht worden. Die damalige Untersuchung offenbarte bei 70% der Patienten eine Störung der Diffusionskapazität. Wir untersuchten nun, wie sich im zeitlichen Verlauf die Diffusionsstörungen verändert haben.

Weiterhin sollte der zugrundeliegende Mechanismus der Diffusionsstörung näher charakterisiert werden. Dazu wurde an der Gesamtgruppe der Patienten der Membranfaktor D_m und das kapillare Blutvolumen Q_c bestimmt, mit denen sich zwischen einer vorwiegenden Störung der alveolokapillaren Membran (erkennbar am Membranfaktor) und einer überwiegenden Störung der Blutverteilung in der Lunge (beurteilbar anhand des Kapillarvolumens) unterscheiden läßt.

Darüber hinaus sollte die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit dieser Patientengruppe bestimmt werden. Dazu wurde eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung auf dem Laufband durchgeführt. Zur Bewertung des Einflusses pulmonaler, kardialer und atemmechanischer Faktoren auf die kardiopulmonale Belastbarkeit wurde eine Spirometrie, eine Bestimmung der Diffusionsparameter sowie der Stärke der Atemmuskulatur und des Atemantriebs, eine Untersuchung des Lungengerüsts durch Computertomographie und der Herzfunktion mit Hilfe der Echokardiographie durchgeführt.

Somit zielt die Untersuchung auf die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie verhalten sich die Parameter der Spirometrie und der Lungendiffusion bei Langzeit-Lebertransplantierten? Bestehen Veränderungen im Vergleich zum Zeitpunkt 3 Jahre nach OLT?
2. Welcher pathophysiologische Mechanismus ist für die Veränderung der Diffusionskapazität bei Lebertransplantierten verantwortlich? Differenzierung zwischen Veränderungen der alveolokapillaren Membran und dem Kapillarvolumen.

3. Wie verhält sich die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei diesen Patienten? Einfluß von kardialen Faktoren, pulmonalen Faktoren (Spirometrie, Diffusion, interstitielle Veränderungen) und atemmechanischen Faktoren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen von planmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen nach OLT wurden bei den 40 Patienten, die sich in der Nachsorge der Klinik befanden, eine ausführliche Lungenfunktionsuntersuchung mit Bestimmung statischer und dynamischer spirometrischer Parameter, von Diffusionsparametern und inspiratorischen Drücken, eine Spiroergometrie, eine Echokardiographie und eine HR-Computertomographie (HRCT) durchgeführt. Die Patienten wurden vorher über den Charakter der Studie informiert und gaben ihr Einverständnis zur Verwertung ihrer Daten ab. Bei 28 dieser Patienten (Längsschnittgruppe) waren bereits im Median 2,6 Jahre (2,1-3,2 Jahre) zuvor spirometrische Lungenfunktions- und Diffusionsparameter bestimmt sowie das Vorhandensein von in der HRCT erkennbaren interstitiellen Veränderungen untersucht worden. Die Lungenfunktions- und Diffusionsuntersuchungen wurden jeweils von den gleichen Untersuchern an gleichen Geräten mit identischer Methode durchgeführt.

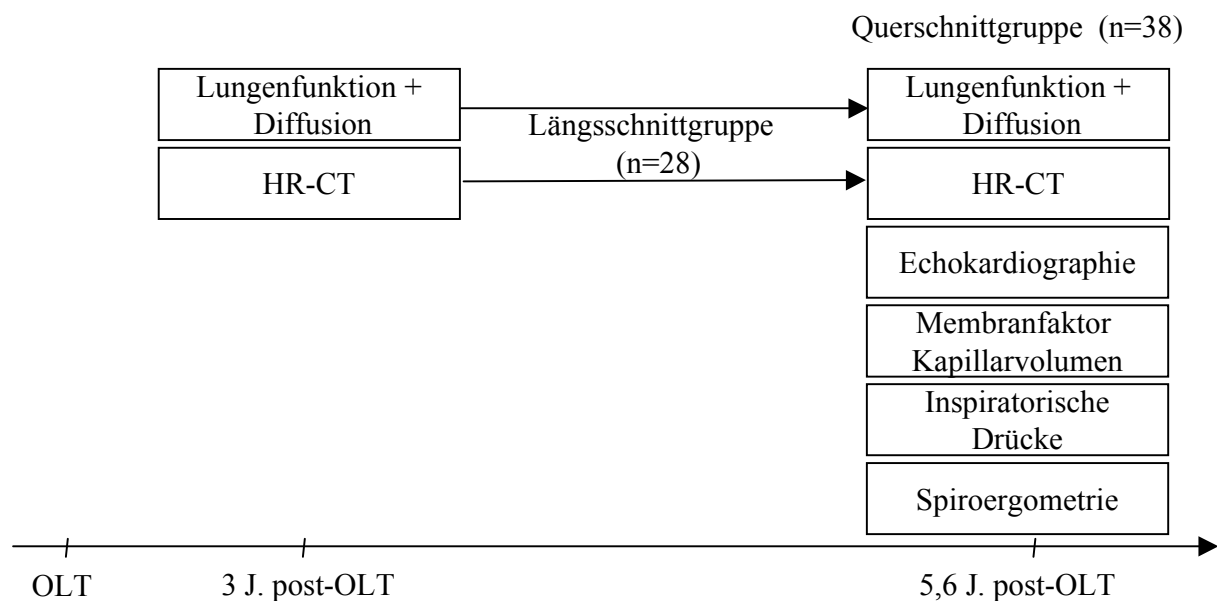


Abbildung 1: Durchgeführte Untersuchungen 3 und 5,6 Jahre nach OLT

Tabelle 1 : Ätiologie der Lebererkrankung vor Lebertransplantation

	Gesamtgruppe		Untergruppe Verlaufsbeobachtung	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Leberzirrhose				
alkoholisch	17	44,7 %	15	53,6 %
kryptogen	5	13,2 %	2	7,1 %
viral bedingt	3	7,9 %	0	0 %
autoimmun	1	2,6 %	1	3,6 %
Primäre biliäre Zirrhose	2	5,3 %	3	5,3 %
Hepatozelluläres Karzinom	6	15,8 %	3	10,7 %
Criggler-Najar-Syndrom	1	2,6 %	1	3,6 %
Budd-Chiari-Syndrom	1	2,6 %	1	3,6 %
M. Wilson	1	2,6 %	1	3,6 %
Hämangioendotheliom	1	2,6 %	1	3,6 %

Tabelle 2 : Demographische Patientendaten

	Gesamtgruppe		Untergruppe Verlaufsbeobachtung	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Weiblich/ Männlich	12 / 26	32 % / 68 %	8 / 20	29 % / 71 %
Raucher	6	15,8 %	5	17,9 %
Ex-Raucher	4	10,5 %	5	17,9 %
Nichtraucher	28	73,7 %	18	64,3 %
	Median	Variationsbreite	Median	Variationsbreite
Größe (cm)	173	148 - 187	173	158 - 187
Gewicht (kg)	83	43 - 150	83	49 - 150
BMI (kg/m ²)	26,9	17,8 - 48,4	27,4	17,8 - 48,4
Alter bei OLT (Jahre)	41	13 - 63	45	18 - 65
Alter bei Studie (Jahre)	48	20 - 66	48	20 - 68
Zeit seit OLT (Monate)	66,8	32,3 - 116,1	67,8	46,5 - 116,1

Tabelle 3 : Laborchemische Parameter der Gesamtgruppe

		MW ± Std.Abw.	Median	Streubreite	Referenz- bereich
AST	U/l	14,0 ± 10,9	11	6 - 69	<18/21 (w/m)
ALT	U/l	18,0 ± 19,7	12,5	5 - 116	<19/23 (w/m)
AP	U/l	144,9 ± 162,4	136	71 - 378	60-180
GGT	U/l	34,4 ± 73,4	12	4 - 393	<24
Gesamtbilirubin	mg/dl	1,0 ± 0,8	0,9	0,4 - 2,7	<1,0
Albumin	g/dl	4,9 ± 0,3	4,9	3,9 - 5,6	3,6-5,0
Thromboplastinzeit	%	84,6 ± 9,9	84,5	58 - 106	70-130

Tabelle 4 : Immunsuppressive Therapie

3-fach:	Tacrolimus	+ Azathioprin	+ Prednisolon	2 Patienten
	Cyclosporin A	+ Azathioprin	+ Prednisolon	2 Patienten
2-fach:	Tacrolimus	+ Azathioprin		10 Patienten
	Cyclosporin A	+ Azathioprin		15 Patienten
1-fach:	Tacrolimus			4 Patienten
	Cyclosporin A			7 Patienten

Voraussetzung für den Einschluß waren ein klinisch und metabolisch stabiler Zustand (siehe Tabelle 3) und ein stabil medizinisches Regime in den vorausgehenden 6 Monaten (insbesonder Immunsuppression) sowie die Freiheit von Rejektionen in den zurückliegenden 3 Monaten. Ausschlußkriterien waren akute oder chronische pneumologischen Erkrankungen, respiratorische Infekte und systemische Erkrankungen, die das respiratorische System beeinträchtigen.

Zwei Patienten wurden aus der Auswertung der Querschnittsuntersuchung herausgenommen (Nr.12: Lobektomie der Lunge ('82) aufgrund eines Bronchialkarzinoms, Nr.25: Prostatakarzinom).

18 Transplantierte erlitten eine hCMV-Infektion. 14 Transplantierte hatten mindestens eine Rejektionsepisode. Alle diese Ereignisse lagen jedoch mindestens 2 Jahre zurück.

10 Patienten waren nach WHO-Definition normalgewichtig [61]. Eine Patientin lag mit ihrem Body-Mass-Index (BMI) unter dem von der WHO definierten Normalbereich (BMI: 18,5-24,9). 19 Patienten befanden sich im Stadium der Präadipositas (BMI: 25- 29,9), 6 in einer Adipositas Grad I (BMI: 30- 34,9). Jeweils 1 Patient befand sich in einer zweit bzw. drittgradigen Adipositas (BMI: GII = 35- 39,5; GIII \geq 40).

2.2 Lungenfunktion

Für die ausführliche Untersuchung der Lungenfunktion wurden folgende Verfahren angewendet: Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, Bestimmung der Stärke des maximalen Inspirationsdruckes und Atemantriebs, Bestimmung der Diffusionsparameter für CO, des Membranfaktors, des kapillaren Blutvolumens und des Alveolarvolumens.

Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie wurden am Spirometer und am geschlossenen System eines volumenkonstanten Bodyplethysmographen (Master Lab, Jaeger, Würzburg, Deutschland) entsprechend den Bestimmungen der European Community for Steel and Coal (ECSC) [62] durchgeführt.

Dabei wurden die Parameter Vitalkapazität (VC), forcierte Vitalkapazität (FVC), forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1), der Quotient FEV1/FVC, totale Lungenkapazität (TLC), Residualvolumen (RV) und der Quotient RV/TLC ermittelt und für die Auswertung verwendet.

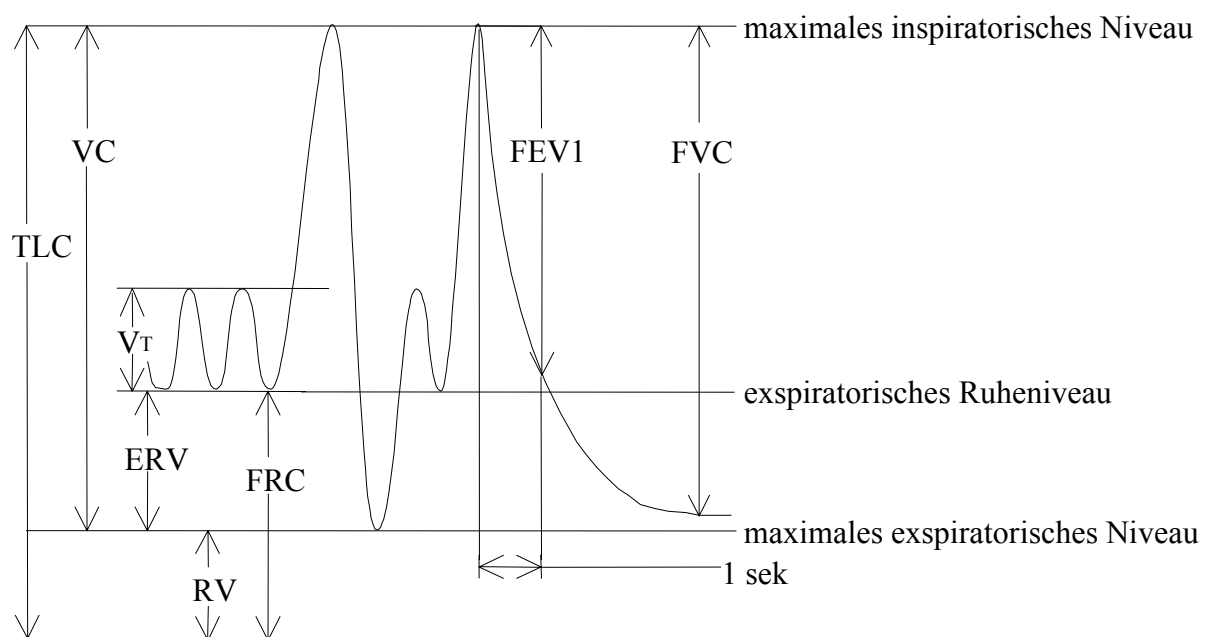


Abbildung 2: statische und dynamische Lungenparameter

Das verwendete Gerät wurde täglich, nach Wechsel der CO₂ und Feuchtigkeitsabsorber, auf Luftdruck, Temperatur, relative Feuchte und Höhe über Normalnull eingestellt und unter ATP-Bedingungen (ambient temperatur pressure) entsprechend der Bedienungsanweisung geeicht. Dabei galt als Plausibilitätskriterium ein Variationskoeffizient von $\pm 10\%$. Zur Eichung der Kammer des Bodyplethysmographen wurde eine Verschußdruckeichung, eine Eichung der Halbwertszeit des Kabinendruckes und eine Eichung der Druckwandlerdose zur Messung des Kabinendruckes ausgeführt. Die Gasanalysatoren wurden auf ein Eichgas (9 % Helium, 0,25 % Kohlenmonoxid, synthetische Luft) und auf Umgebungsluft als Bezugsgas geeicht.

Die Messungen erfolgten am ausgeruhten, bequem in aufrechter Position sitzenden Patienten, der bei abgeklemmter Nase mit den Lippen das Mundstück des Pneumotachographen fest umschlossen hält. Die Untersuchungstechnik wurde vor der Untersuchung genau erklärt. Während der Untersuchung wurden die Patienten ständig motiviert.

Da die Untersuchungen stark mit arbeitsabhängig sind, wurden stets drei, bei Nichterreichen des Referenzwertes oder stark schwankenden Ergebnissen auch mehr Versuche durchgeführt. Außerdem sollte die Expirationszeit beim FEV₁-Manöver nicht kürzer als 6 s sein und sich ein expiratorisches Plateau erkennen lassen [63]. Das jeweils beste Ergebnis wurde für das Protokoll ausgewählt.

Um den Einfluß von sehr großen oder kleinen Körpervolumina oder wechselndem Luftdruck in der Kammer auszugleichen, wurde der Ausgangsdruck in der Kammer (=atmosphärischer Druck) und das Gewicht des Patienten in den Voreinstellungen berücksichtigt [64]. Volumenänderungen durch Veränderungen der Gastemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit der ausgeatmeten Luft wurden durch eine elektronische BTPS (body temperature pressure saturated)- Korrektur kompensiert [41].

Als Normalbereich für VC, TLC, FVC, FEV₁ und RV wurden Werte zwischen 80% und 120% der alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte der European Community for Steel and Coal betrachtet [62].

Alveolokapillare Diffusionsbestimmung

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) und das Alveolarvolumen (V_A) wurden mit Hilfe der Einatemzug- („Single Breath“-) Methode [62] entsprechend den Empfehlungen der European Respiratory Society [65] bestimmt (Master Lab, Jaeger, Würzburg, Deutschland).

Bei der Single Breath Methode atmet der Patient ein Gasgemisch mit definiertem He- und CO- Gehalt (He 9%, CO 0,25%, Rest: synthetische Luft) ein und unterbricht dann für 10 s die Atmung. In dieser Zeit verteilt sich eingeatmete Gasgemisch gleichmäßig in der Lunge und das CO- Gas diffundiert über die Kapillarmembran ins Blut. Bei der nun folgenden langsamen und gleichmäßigen Expiration wird nach Verwerfung des Totraumvolumens das Alveolargas gesammelt und die He- und CO- Konzentration bestimmt.

Die Diffusionskapazität TLCO der Lunge ist die CO- Gasmenge, welche pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und pulmonalem Kapillarblut durch die alveolokapillare Membran übertritt. Der Massenfluß \dot{n} ist abhängig von der Löslichkeit und dem Molekulargewicht des Gases (Diffusionskoeffizient D), der Austauschfläche (A), der Dicke (x) und der Struktur der alveolokapillaren Membran sowie dem Druckgradienten zwischen Alveolarluft und Blut (P_{A-c}). Die Gleichung für den Massenfluß \dot{n} lautet [39,66]:

$$\dot{n} = \frac{K' \times A}{x} \times P_{A-c} \quad (\text{mmol/min}).$$

$K' = \beta \times D$ = diffusive Leitfähigkeit

β = Kapillaritätskoeffizient

Da die Komponenten Austauschfläche A, sowie Membrandicke und Beschaffenheit unbekannt und nicht bestimmbar sind, benutzt man den Begriff Diffusionskapazität oder Transferfaktor (TLCO) zur Charakterisierung der Diffusionseigenschaften der Lunge:

$$TLCO = \frac{K' \times A}{x}$$

so folgt:

$$TLCO = \frac{\dot{n}}{P_{A-c}} \quad (\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{Pa}^{-1})$$

Um die CO- Abnahme während der Atemunterbrechung zu bestimmen, muß aus der Verdünnung der Konzentration von Helium, welches ein inertes Gas ist und nicht durch die Membran diffundiert, der Verdünnungsfaktor berechnet und daraus die initiale alveolare Konzentration von CO nach Inhalation des Testgases hergeleitet werden [40,65,67,68]:

$$F_{A,CO} = \frac{F_{I,CO} \times F_{A,He}}{F_{I,He}}$$

- $F_{A,CO}$ = alveolare CO Konzentration
- $F_{I,CO}$ = inspiratorische CO Konzentration
- $F_{A,He}$ = alveolare He Konzentration
- $F_{I,He}$ = inspiratorische He Konzentration

Um aus der Konzentrationsänderung des CO die Anzahl der Moleküle zu berechnen, die pro Zeiteinheit die Membran durchwandern, ist die Kenntnis des Alveolarvolumens V_A , dem Volumen, das effektiv am Gasaustausch teilnimmt, notwendig. Es bildet zusammen mit dem Totraum V_D das Lungenvolumen $V_L = V_A + V_D$. Aus der Heliumkonzentration der alveolaren Ausatemluft (nach Verwerfen des Totraumvolumens), der inspiratorischen Heliumkonzentration und der Vitalkapazität läßt sich das Alveolarvolumen berechnen[64]:

$$V_A = \frac{VC}{\frac{F_{EHe}}{F_{IHe}}}$$

- F_{EHe} = expiratorische Heliumkonzentration
- F_{IHe} = inspiratorische Heliumkonzentration.

Aus den so ermittelten CO- Konzentrationen, der V_A , und der Verschlußzeit kann man nun die Diffusionskapazität (TLCO) berechnen [41,65,67]:

$$TLCO = \frac{V_A \times 60}{t} \times k \times \ln \frac{F_{A,CO_0}}{F_{A,CO_t}} \quad (\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1})$$

V_A = Alveolarvolumen

t = tatsächliche Verschlußzeit (Atemunterbrechung) in sek [68]

k = Konstante, die Luftdruck je nach Einheit berücksichtigt

F_{A,CO_0} = CO Konzentration in der Ausatemluft zu Beginn der Atemunterbrechung

F_{A,CO_t} = CO Konzentration in der Ausatemluft bei Ende der Atemunterbrechung

Da die Diffusionskapazität TLCO mit der Größe der Lunge ansteigt und daher von Körpergröße, Alter und Geschlecht des Probanden abhängt, und sich ebenso Erkrankungen, die mit erniedrigtem Lungenvolumen einhergehen (z.B. Pneumonektomien, pneumomuskuläre Erkrankungen), auf die Diffusionskapazität auswirken, kann man die Diffusionskapazität auf das Alveolarvolumen V_A beziehen und erhält den Diffusionskoeffizienten KCO (Krogh-Faktor, „spezifische Diffusionskapazität“), der den CO-Transport pro Einheit Lungenvolumen ausdrückt und daher vom Gesamtvolumen der Lunge unabhängig ist:

$$KCO = \frac{TLCO}{V_A} \quad (\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1} \times \text{L}^{-1}) [66]$$

Der Patient sollte 12h vor der Messung weder geraucht noch reinen Sauerstoff geatmet haben, da sowohl O_2 als auch CO um die Hämoglobin- Bindung konkurrieren und eine hohe Konzentration an carboxyliertem Hämoglobin oder Abweichungen des Sauerstoffpartialdrucks Veränderungen der TLCO hervorrufen. [65,67,69]. Die Messungen wurden nach vorheriger Einweisung am ausgeruhten, aufrecht sitzenden Patienten durchgeführt, der bei verschlossener Nase das Mundstück mit den Lippen dicht umschließt.

Da TLCO stark von der Bindung des CO an das Hämoglobin abhängt, wurde bei Hämoglobin-Werten unter 11(w) bzw. 13(m) eine Hämoglobin- Korrektur des TLCO nach einem standardisierten Algorithmus [70-72] durchgeführt.

Die Werte der Diffusionsmessung wurden mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten (ECSC [62]) verglichen. Werte außerhalb des Bereiches zwischen 80% und 120% wurden als pathologisch bezeichnet. Werte zwischen 60 und 79% der Referenzwerte wurden als milde Diffusionsstörung, Werte unter 60% der Referenzwerte wurden als mäßige und unter 40% als schwere Diffusionsstörungen eingestuft [4].

Membranfaktor, Blutfaktor, Kreislauffaktor

Die Lungendiffusionskapazität (Transferfaktor TLCO) läßt sich in drei Teilleitfähigkeiten aufgliedern: den Membranfaktor D_m , den Blutfaktor Q_c und den Kreislauffaktor.

Der Membranfaktor D_m beschreibt den Einfluß des Gases und der Membran auf den Gastransport. Er unterliegt den Einflüssen von alveolokapillarem Gasdruckgradienten, der Löslichkeit und dem Molekulargewicht des Gases sowie der Dicke, Oberfläche und Struktur der alveolokapillaren Membran.

Der Blutfaktor beschreibt die Bindung zwischen Gas und Hämoglobin. Die Aufnahme von CO in den Erythrozyten ist von der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit zwischen CO und Hämoglobin (Reaktionsrate θ (mmol/min \times kPa \times ml)), vom kapillaren Blutvolumen Q_c (ml) und dem venös-kapillaren Gasdruckgradienten abhängig.

Der Kreislauffaktor beschreibt den durch den Blutfluß bedingten Abtransport des Gases in gelöster Form. Er wird bedingt durch den Kapazitätskoeffizienten β , der Perfusion der Alveolarkapillaren \dot{Q}_c und dem arterio-venösen Gasdruckgradienten.

Der reziproke Wert der Diffusionskapazität entspricht dem gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand. Die reziproken Werte der Teilleitfähigkeiten können daher als in Reihe geschaltete Widerstände aufgefasst werden. Den Zusammenhang zwischen den drei Teilleitfähigkeiten und der Diffusionskapazität beschreibt die Formel:

$$\frac{1}{TLCO} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{\beta \times \dot{Q}_c + \theta \times Q_c}$$

Dabei ist $\frac{1}{TLCO}$ der gesamte pulmonale Transferwiderstand,

$\frac{1}{D_m}$ der Membranwiderstand und

$\frac{1}{\beta \times \dot{Q}_c + \theta \times Q_c}$ der Perfusionswiderstand. [66]

Da CO aufgrund seiner hohen Affinität zu Hämoglobin im Blut zu fast 100% gebunden vorkommt und nur wenig in gelöster Form transportiert wird, kann der Kreislauffaktor vernachlässigt werden. Damit hängt der CO- Transferfaktor TLCO im wesentlichen vom Membranfaktor und vom kapillaren Blutvolumen ab:

$$\frac{1}{\text{TLCO}} = \frac{1}{\text{Dm}} + \frac{1}{\theta \times \text{Qc}}$$

Um die Größen für das kapillare Blutvolumen (Qc) und die Diffusionskapazität der alveolaren kapillaren Membran (Dm) zu bestimmen, wurde am oben beschriebenen Gerät nach Aufsättigung des Blutes mit Sauerstoff eine Single- Breath- Messung mit einem Gasmisch aus 92 % O₂, 7,7 % He und 0,3 % CO durchgeführt.

Es galten die gleichen Patientenbedingungen wie bei der Bestimmung der Diffusionskapazität. Während der Untersuchung mußte der Patient ununterbrochen am Mundstück bleiben.

Die Berechnung des Membranfaktors und des Kapillarovolumens erfolgte anhand der expiratorisch gemessenen Gaskonzentrationen in 2 Stufen: Berechnung der Werte nach Roughton und Forster [73], anschließend Berücksichtigung des alveolokapillaren Diffusionsgradienten nach Cotes [65].

Die Messungen wurden entsprechend den Empfehlungen der European Respiratory Society durchgeführt [65].

Für die Auswertung des kapillaren Blutvolumens und des Membranfaktors wurden als untere Grenze des Normalbereiches 50ml (Qc) und 20 mmol/min/kPa (Dm) festgelegt [74].

Setzt man den Membranwiderstand $\frac{1}{\text{Dm}}$ in Relation zum

gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand $\frac{1}{\text{TLCO}}$ so läßt sich sein prozentualer Anteil am

$$\text{Gesamtwiderstand bestimmen: } \frac{\frac{1}{\text{Dm}}}{\frac{1}{\text{TLCO}}} = \frac{\text{TLCO}}{\text{Dm}}.$$

Der verbleibende Anteil am gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand ist durch den Perfusionswiderstand bedingt.

Maximaler Inspirationsdruck und Atemantrieb

Bei der Erörterung der inspiratorischen Drücke wird die Nomenklatur entsprechend Laier-Groeneveld [75] verwendet. Zur Beurteilung des maximalen Inspirationsdruckes wurde der Munddruck, der ausgehend vom maximalen expiratorischen Niveau bei größtmöglicher willkürlicher Inspiration erreicht werden konnte, bestimmt. Dazu wurde das Spirometer nach bereits beschriebenen Eichungen verwandt (Master Lab, Jaeger, Würzburg, Deutschland). Bei abgeklemmter Nase versucht der ausgeruhte, sitzende Patient durch kräftigen Sog ein Magnetventil im Mundstück zu öffnen. Dabei mißt man den maximalen Inspirationsdruck (P_Imax) und den maximalen Mundverschlußdruck 0,1 Sekunden nach Beginn der Inspiration (P_{0.1}max). Sie repräsentieren die maximale Kapazität der Atempumpe [76]. Aus mindestens 5 Werten wurde der beste Wert verwendet.

Zur Bestimmung des Atemantriebs wurde beim ruhig und gleichmäßig atmenden Patienten 5 mal in einer Minute in statistisch unregelmäßiger Folge ein Verschluß gesetzt. Während des darauf folgenden Einatemversuches wurde nach 100ms der Mundverschlußdruck (P_{0.1}) gemessen. Der Verschluß dauert nur einen Bruchteil einer Sekunde und behindert den Patienten bei seiner Atmung nicht. Der Mittelwert dieser Druckmessungen wurde für das Protokoll verwendet [77].

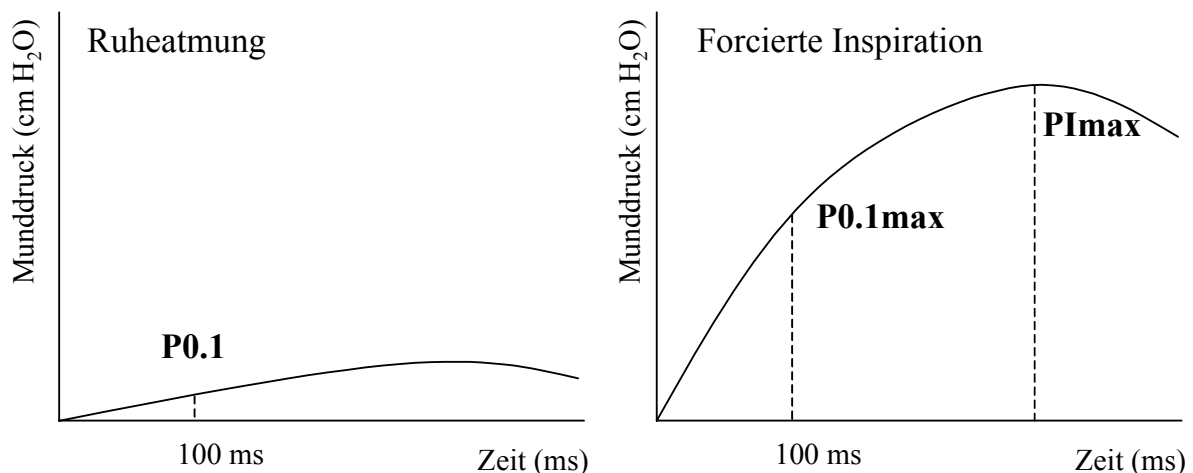


Abbildung 3: schematische Darstellung des Mundverschlußdruckes in Ruheatmung P_{0.1}, des maximalen Mundverschlußdruckes P_{0.1}max und maximalen Inspirationsdruckes P_Imax bei forcierter Inspiration

Der Atemantrieb $P_{0.1}$ ist ein gutes Maß für den Kraftaufwand während eines Atemzuges, da zum einen in der Nähe der FRC - also zu Beginn der Inspiration- die elastischen Kräfte des respiratorischen Systems gleich 0 sind, zum anderen der gemessene Druck praktisch unabhängig von Resistance und Compliance ist, weil während des Verschlusses kein Gasfluß und nahezu keine Volumenänderung stattfindet [76-78]. Der hier gemessene Druck repräsentiert den Aktivierungsgrad des Atemzentrums [76].

Bei Störungen der Kraftübertragung führt die Bestimmung von $P_{0.1}$ zu einer Unterschätzung des Atemantriebes. Davon sind $P_{I\max}$ und $P_{0.1\max}$ jedoch gleichermaßen betroffen. Das Verhältnis zwischen dem aktuellen Inspirationsdruck (entspricht dem Aktivierungsgrad des Atemmuskels) und dem maximal möglichen Inspirationsdruck (entspricht der Kapazität des Atemmuskels) wird gemessen als $P_{0.1}/P_{0.1\max}$ bzw. $P_{0.1}/P_{I\max}$ und stellt einen Index für die Atemmuskelbelastung dar. Der Atemantrieb wird so an den individuellen Gegebenheiten gemessen [77].

Als geschlechtsspezifische Referenzwerte wurden die von der Herstellerfirma E.Jaeger nach Criée [76] erstellten Werte hinzugezogen. Als pathologisch wurde ein $P_{I\max}$ unter 60% des Referenzwertes, ein $P_{0.1}/P_{0.1\max}$ von über 5% und ein $P_{0.1}/P_{I\max}$ von über 3% betrachtet [79,80].

2.3 Kardiopulmonaler Belastungstest

Zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Adaptationsfähigkeit des Körpers an eine Belastungssituation mit erhöhtem O_2 -Bedarf und gesteigerter CO_2 -Bildung wurde an den Patienten ein aufrechter, symptombegrenzter Belastungstest auf dem Laufband (ERGO ES1, Woodway, Weil am Rhein, Deutschland) in Form einer Spiroergometrie durchgeführt. Die Belastung erfolgte nach dem modifizierten Naughton Protokoll [81,82]. Dabei handelt es sich um einen stufenweise ansteigenden Belastungsplan mit Zunahme von Steigungswinkel und Laufgeschwindigkeit des Bandes im Abstand von 2 Minuten, welcher häufig in der Kardiologie zur Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten verwendet wird.

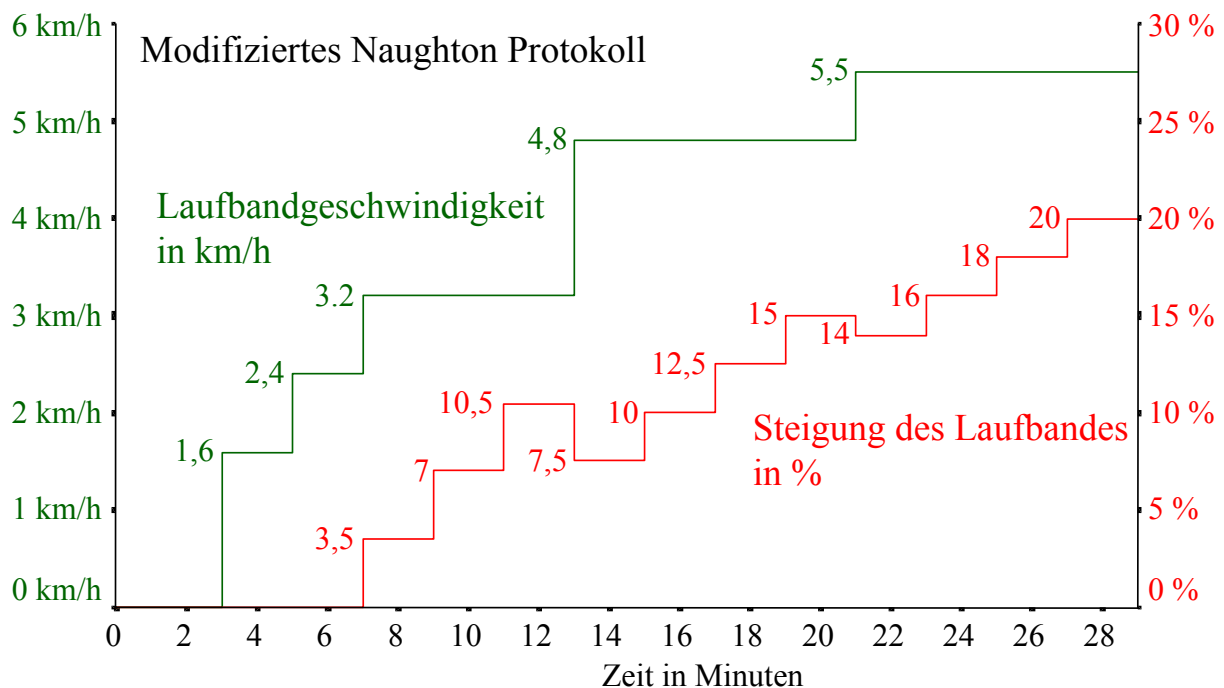


Abbildung 4: Modifiziertes Naughton Protokoll

Der Pneumotachograph wurde täglich auf die Umgebungsbedingungen (Luftdruck, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit) eingestellt und auf Fluß und Volumen geeicht (2% Toleranz bei Abweichung des Messvolumens vom realen Volumens).

Die Eichung der O₂- und CO₂-Analysatoren erfolgte automatisch mit einem Eichgas (12% O₂, 5% CO₂, 83% Stickstoff N₂) und Raumluft als Bezugsgas und wurde bei Nichterreichen der vom Hersteller angegebenen Grenzwerte manuell vorgenommen.

Vor der Belastung wurde FEV1 spirometrisch bestimmt und das maximale Minutenvolumen errechnet ($MVV = 41 \times FEV1$) [81]. Unter EKG-Kontrolle (12-Kanal-EKG: Schwarzer CU12, Picker International, München, Deutschland) und Kontrolle des O₂-Partialdruckes (Finger- Pulsoximeter: Pulsox 7, Minolta, Osaka, Japan) wurde während der Untersuchung über eine luftdicht am Kopf fixierte Gehrke-Maske kontinuierlich die O₂- und CO₂-Konzentrationen in der Ein- und Ausatemluft sowie das Atemzugvolumen berechnet (Cardiopulmonary Exercise System CPX/ P, Medical Graphics, St. Paul/ MN, USA). Vor, während und bis 5 Minuten nach der Belastung wurden Blutdruckkontrollen durchgeführt. Direkt nach Abbruch der Belastung wurde die Abbruchsursache erfragt und im Protokoll festgehalten.

Die Untersuchung sollte bis zur maximalen Belastbarkeit (z.B. Erschöpfung oder Dyspnoe, Schwindel, Herzschmerzen, Waden- oder Gelenkschmerzen, Krämpfe) durchgeführt werden, wenn nicht objektive Abbruchkriterien zur Beendigung der Belastung bewegten [64]. Dazu gehörten ischämische ST-Senkung, ST-Hebung, Angina pectoris, zunehmende oder schwerwiegende Rhythmusstörung, Auftreten eines Schenkelblocks, AV- oder SA-Blocks $>1^\circ$, Blutdruckabfall oder fehlender systolischer Blutdruckanstieg, Blutdruckanstieg ≥ 240 mmHg systolisch / ≥ 120 mmHg diastolisch, fehlender Frequenzanstieg, muskuläre Erschöpfung und das Erreichen der maximalen Herzfrequenz (200-Alter) [61].

So wurden Graphen erstellt, in denen der belastungsbedingte Verlauf der Sauerstoffaufnahme (VO_2), der CO_2 -Abgabe (VCO_2), des Atemminutenvolumens (V_E), der Herzfrequenz, der arteriellen Sauerstoffsättigung des Blutes (SaO_2) aufgezeigt werden.

Die maximale O_2 -Aufnahme ($\text{VO}_{2\text{max}}$) ist die O_2 -Aufnahme, die trotz weiteren Belastungsanstiegs nicht mehr gesteigert werden kann. Sie liegt immer über der anaeroben Schwelle und wird im Plot von VO_2 zur Belastungsdauer als ein Plateau von VO_2 erkennbar, während VCO_2 weiter ansteigt. Wird die Untersuchung wegen subjektiver oder objektiver Beschränkung der Belastbarkeit oder fehlender Motivation vor Erreichen dieses Plateaus abgebrochen, so wurde zur Beurteilung der Belastbarkeit die höchste erreichte Sauerstoffaufnahme verwendet, die zwar niedriger als $\text{VO}_{2\text{max}}$ ist, bei progressiv ansteigender Belastung dieser aber sehr nahekommt [83].

Ein im Gegensatz zu $\text{VO}_{2\text{max}}$ nicht willkürlich beeinflussbarer Faktor zur Bestimmung der Belastbarkeit ist die anaerobe Schwelle. Sie ist definiert als die Sauerstoffaufnahme, oberhalb der die aerobe Energiegewinnung durch anaerobe Mechanismen unterstützt werden muß und der Laktatspiegel im Blut ansteigt. Da bei vermehrtem Laktatanfall im Rahmen der respiratorischen Kompensation die CO_2 -Abgabe (VCO_2) stärker ansteigt als die Sauerstoffaufnahme (VO_2), kann man in einer graphischen Darstellung der beiden Größen gegeneinander („plot“), anhand der Steigungsänderung in der sonst linearen Beziehung die anaerobe Schwelle bestimmen (V-Slope-Methode). [83,84]. $\text{VO}_{2\text{AT}}$ entspricht der O_2 -Aufnahme an der anaeroben Schwelle, ermittelt anhand der V-Slope-Methode unter Mitberücksichtigung der endexpiratorischen Gaskonzentrationen.

Die Atemeffizienz beschreibt den Zusammenhang zwischen Ventilation und CO_2 -Abgabe. Zu Beginn der Belastung steht die CO_2 -Abgabe in einem linearem Verhältnis zur Ventilation. Bei anhaltender Belastung kommt es durch die Stimulation des Atemzentrums zur stärkeren

Zunahme der Ventilation und das Verhältnis wird nicht-linear [81]. Die Atemeffizienz ermittelt sich aus der Steigung (engl.: slope) der Regressionsgeraden für den Plot der Ventilation gegen die CO_2 -Abgabe (Steigung V_E/V_{CO_2} = respiratorischer Quotient) im linearen Teil der Belastungsuntersuchung [78]. Eine große Steigung V_E/V_{CO_2} indiziert den Bedarf einer vermehrten Ventilation, um die gleiche Menge CO_2 aus dem Kreislauf zu entfernen, beziehungsweise zeigt, daß bei konstanter Ventilation nur eine geringere Menge CO_2 abgeatmet werden kann und somit eine niedrigere Atemeffizienz vorliegt (siehe Abbildung 5).

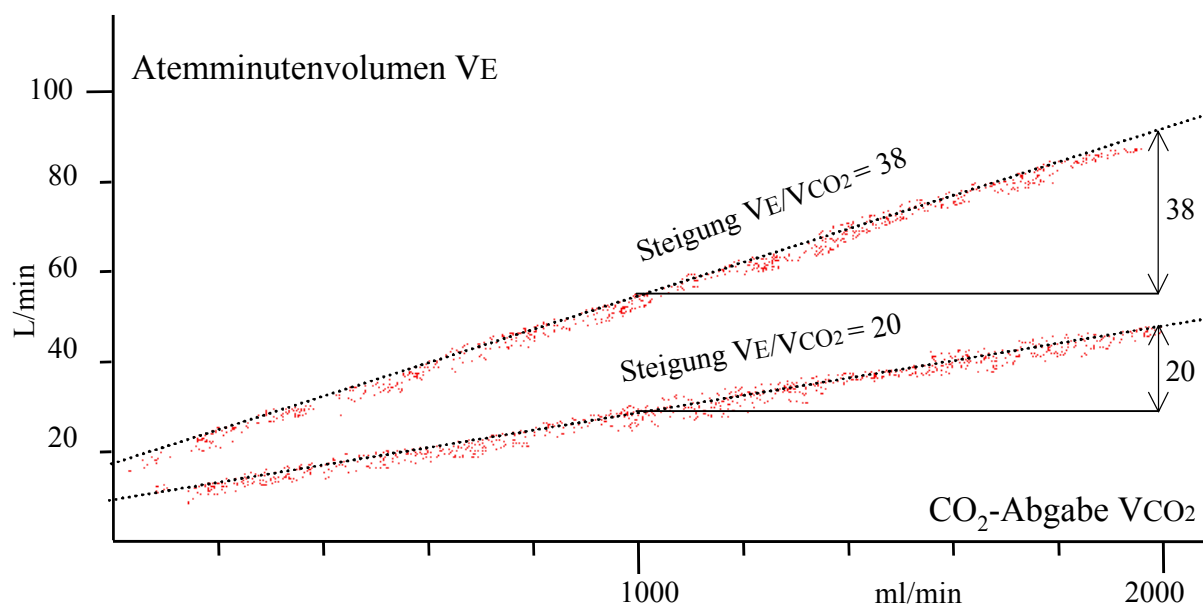


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung zweier verschiedener V_E/V_{CO_2} -Plots mit unterschiedlicher Steigung („Slope“).

Daneben wurden maximale Ventilation ($V_{E\text{max}}$), errechnetes maximales Minutenvolumen (MVV), relative breathing reserve (V_E/MVV), maximales Atemzugvolumen ($V_{T\text{max}}$), $V_{T\text{max}}/V_C$, maximale Atemfrequenz, maximale Herzfrequenz, Belastungsdauer und Abbruchgrund dokumentiert und für die statistische Auswertung verwendet. Der Referenzwert für die maximale Herzfrequenz wurde anhand der Formel $\text{HFmax} = 210 - (2/3 \times \text{Alter in Jahren})$ errechnet [83,85].

$\text{VO}_{2\text{max}}$, $\text{VO}_{2\text{AT}}$ und Steigung V_E/V_{CO_2} wurden in absoluten Werten sowie in Prozent von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten [81] ausgedrückt. Für $\text{VO}_{2\text{max}}$ und $\text{VO}_{2\text{AT}}$ wurden Werte kleiner 80% der Referenzwerte, für V_E/V_{CO_2} Werte größer 120% der Referenzwerte als pathologisch betrachtet.

2.4 HR-Computertomographie

Die Lungenstruktur wurde mit Hilfe einer HR-Computertomographie (HRCT, Tomoscan AV, Philipps Medicinsystems, Eindhoven, Holland) untersucht.

Die HRCT-Technik hat sich insbesondere bei der Darstellung von Verdickungen der alveolaren Wand oder einer inkompletten Füllung der Alveolarräume in Form von milchglasartigen Veränderungen (ground-glass opacities) dem konventionellen CT überlegen gezeigt [86]. Bei parenchymatösen Lungenerkrankungen zeigen sich sehr gute Korrelationen zwischen Veränderungen in der HRCT und histologischen Befunden [87]. Auch zur Diagnostik eines Emphysems ist die HRCT geeignet [88].

Bei einer Schichtdicke von 1,5 mm und einem Tischvorschub von 10 mm wurde unter Verwendung eines sharp Rekonstruktionsfilters bei einem Fenstermittelwert von -500 HE und einer Fensterbreite von 1300 HE eine repräsentative Anzahl von Schichten durch die Lungenstruktur aufgenommen [89]

HRCT- Schnitte wurden in Rückenlage bei maximaler Inspiration von kranial nach kaudal beginnend in der Jugulumgrube durchgeführt. Bei Transparenzminderungen in dorsobasal liegenden Lungenregionen wurden die Aufnahmen in Bauchlage wiederholt, um hypoventilatorische oder orthostatische Artefakte von wirklichen Veränderungen der Lungenstruktur abzugrenzen.

Zwei erfahrene Untersucher werteten die Bilder unabhängig voneinander aus. Das Bewertungssystem, ähnlich dem anderer Studien [86], klassifiziert die Veränderungen entsprechend ihrer Lokalisation (apikal, ventrobasal, dorsobasal und subpleural), dem Erscheinungsbild (retikulär, streifig, bandförmig, nodulär, milchglasartig, Honigwabemuster) und dem Grad ihrer Ausprägung auf einer subjektiven vierstufigen Skala:

- Grad 1: leichte Veränderung
- Grad 2: mäßige Veränderung
- Grad 3: ausgeprägte Veränderung
- Grad 4: sehr starke Veränderung.

Daneben wurde das Auftreten von weiteren Befunden wie Bronchiektasien, Emphysem, Volumenverminderung, Pleuraverdickung und Lymphknotenvergrößerung dokumentiert.

Für die statistische Auswertung wurde zwischen Patienten mit und Patienten ohne interstitiellen pulmonalen Veränderungen unterschieden. Dabei wurden interstitielle pulmonale Veränderungen angenommen, wenn mindestens einer der Befunder Veränderungen ersten Grades erkannt hatte.

Tabelle 5 : Technische Daten HRCT

Schichtdicke	1,5 mm
Tischvorschub	10 mm
Fenstermittelwert/ Level	-500 HE
Fensterbreite/ Window	1300 HE
Matrix	526×526
Abtastzeit/ Belichtungsdauer	2 Sekunden
Spannung	120 kV
Stromstärke	250 mA

2.5 Echokardiographie

Die transthorakale Ultraschalluntersuchung des Herzens wurde mit einem 2,5 MHz Schallkopf durchgeführt (Toshiba SSH-160A und SSH-270A, Tokyo, Japan). Mit Hilfe der M-Mode und B-Mode Darstellung sowie Farbdoppler-, CW (continuous wave)- und PW (pulsed wave)- Darstellung wurden systolische und diastolische interne Herzdimensionen, Wandstärke, valvuläre Dysfunktion und Kinetikstörungen entsprechend den Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie [90] ausgemessen. Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde visuell bestimmt.

2.6 Blutgasanalyse

Aus einer am sitzenden Patienten gewonnenen kapillaren Blutprobe aus dem Ohrläppchen wurden der pH des Blutes, Partialdrücke für O₂ und CO₂, die Sauerstoffsättigung, die Hämoglobinkonzentration und die Bikarbonatkonzentration bestimmt (ABL 510, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

2.7 Datenverarbeitung und Statistik

Zur Textverarbeitung wurde Microsoft® Word 97, zur Datenverwaltung Microsoft® Excel 97 genutzt. Das Programm SPSS für Windows™ Version 9.0 wurde für explorative, deskriptive und statistische Datenanalysen verwendet.

Korrelationen zwischen Patientenalter, Zeit seit Transplantation und intervallskalierten Parametern der einzelnen Untersuchungen wurden anhand der Korrelationen nach Pearson geprüft.

Einflüsse durch Geschlecht, Rauchgewohnheiten, hCMV-Infektionen oder Rejektionsepisoden wurden für dichotome Daten im Mann-Whitney-Test, für nicht dichotome Daten im Kruskal-Wallis-Test untersucht.

Abweichungen der Patientenwerte von ihren Referenzwerten wurden im Wilcoxon-Rangsummentest bewertet.

Für die Verlaufsbeurteilung der spirometrischen Parameter und der Diffusionsparameter wurde ebenfalls der Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben verwendet.

Zur Kennzeichnung des vorliegenden Signifikanzniveaus wurde * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$ verwendet.

Bei der graphischen Darstellung der Korrelationen ist in den Diagrammen neben den einzelnen Patientenwerten eine Regressionsgrade für den Mittelwert (—) sowie das 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert (-----) eingezeichnet.

Der Korrelationskoeffizient r beschreibt die Stärke des Zusammenhangs:

r-Wert (Betrag)			
bis	0,2	sehr geringe	Korrelation
bis	0,5	geringe	Korrelation
bis	0,7	mittlere	Korrelation
bis	0,9	starke	Korrelation
über	0,9	sehr starke	Korrelation

3 Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung

3.1 Lungenfunktion

Wir fanden eine gegenüber den Referenzwerten signifikant reduzierte Vitalkapazität deren Mittelwert mit 92% im Normbereich lag. Dabei zeigten nur 3 von 38 Patienten eine erniedrigte Vitalkapazität. Die forcierte Vitalkapazität war mit 97% der Referenzwerte ebenfalls signifikant vermindert. Es lag jedoch nur ein Patient im pathologischen Bereich. TLC und FEV1 zeigten weder signifikante Abweichungen vom Referenzbereich, noch lagen Patienten im pathologischen Bereich. Das Residualvolumen betrug hingegen bei 29% der Patienten (11/38) mehr als 120% des Referenzwertes. RV zeigte mit 106,8% eine signifikante Abweichung gegenüber den Referenzwerten (siehe Abbildung 6). Auch der Quotient RV/TLC war mit 104,5% signifikant erhöht (siehe Tabelle 6).

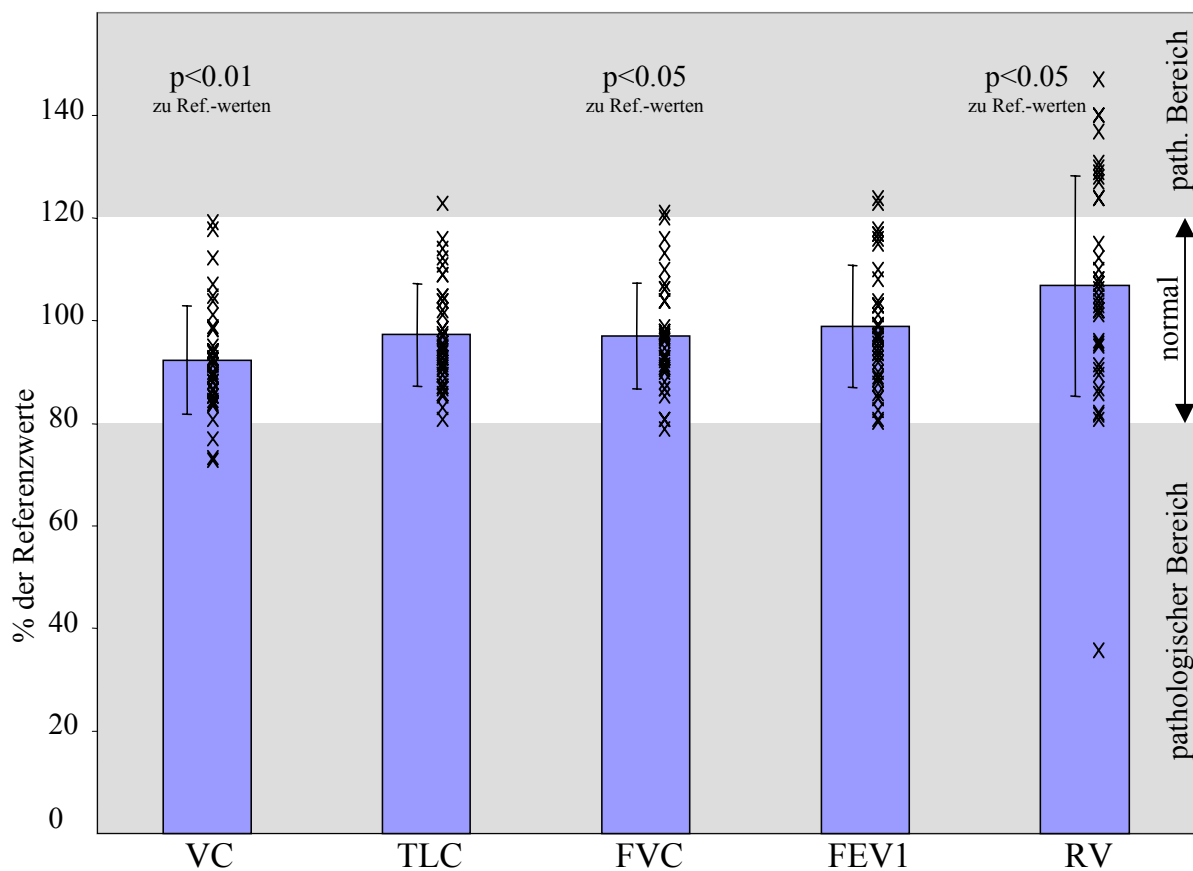


Abbildung 6: Spirometrische Parameter mit Mittelwert (Balken) und Standardabweichung. Dargestellt sind % der Referenzwerte, einzelne Patientenwerten (X), signifikante Abweichungen vom Referenzwert und pathologischer Bereich (grau unterlegt).

Eine obstruktive Konstellation mit einem RV größer als 120% der Referenzwerte und gleichzeitig einem FEV₁ unter 80% fand sich bei keinem Patienten. Restriktive Veränderungen im Sinne einer gleichzeitigen Reduktion der VC und der TLC unter 80% der Referenzwerte lag ebenfalls bei keinem der Patienten vor.

Männer zeigten signifikant höhere absolute Werten für VC, FVC, FEV₁ sowie RV als Frauen. Abweichungen von den Referenzwerten bestanden zwischen Männern und Frauen in gleichem Maße. Zwischen Rauchern, Nichtrauchern und Exrauchern sowie zwischen Patienten mit und ohne anamnestisch bekannter Rejektion oder hCMV–Infektion bestanden keine signifikanten Unterschiede der spirometrischen Parameter. Es bestand auch kein Zusammenhang zum Intervall nach OLT.

Tabelle 6 : Ergebnisse der spirometrischen Untersuchungen von 38 Patienten

Variable		MW ± Std.Abw.	Median	Spannweite	% des Ref.-Wertes
VC	(L)	3,93 ± 0,70	3,99	2,50 - 5,13	92,3** ± 10,6
TLC	(L)	6,09 ± 0,95	6,04	4,16 - 8,51	97,2 ± 10,0
FVC	(L)	4,00 ± 0,71	4,00	2,58 - 5,28	97,0* ± 10,3
FEV ₁	(L)	3,36 ± 0,57	3,35	2,16 - 4,94	98,9 ± 11,9
FEV ₁ / FVC	(%)	84,4 ± 7,22	85,3	65,4 - 97,6	
RV	(L)	2,08 ± 0,54	2,01	0,64 - 3,48	106,8* ± 21,5
RV/ TLC	(%)	34,2 ± 6,54	35,0	10,9 - 45,1	104,5* ± 16,8
* für p < 0,05; ** für p < 0,01 für Abweichungen der Patientenwerte von Referenzwerten					

3.2 Diffusion

Wir fanden bei Lebertransplantierten eine signifikant erniedrigte Diffusionskapazität TLCO mit 92,4% der Referenzwerte. Der Transferkoeffizient KCO, der die Diffusionskapazität pro Volumeneinheit ausdrückt, zeigte keine signifikante Abweichung von den vorhergesagten Werten (siehe Abbildung 7). Bei jeweils 8 Patienten (21%) fand sich eine leichtgradige Reduktion (60-79%) von TLCO bzw. KCO. Bei 5 Patienten waren beide Parameter gleichzeitig reduziert.

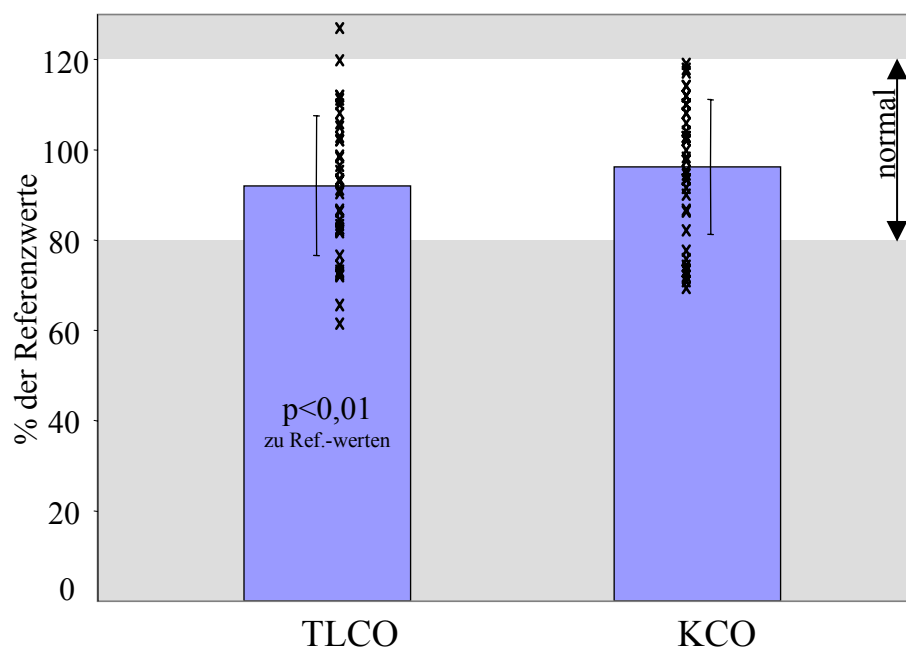


Abbildung 7: Diffusionskapazität TLCO und Diffusionskoeffizient KCO (Farben und Symbole siehe Abbildung 6)

Tabelle 7 : Ergebnisse für die Diffusionsparameter

Variable	MW \pm Std.Abw.	Median	Variationsbreite	% des Ref.-Wertes
TLCO (mmol/min/kPa)	9,10 \pm 2,28	9,08	4,89 - 13,8	92,4** \pm 15,6
KCO (mmol/min/kPa/L)	1,49 \pm 0,20	1,44	1,12 - 1,86	96,2 \pm 15,2
Qc (ml)	65,9 \pm 15,5	64,4	38,1 - 101,0	
Dm (mmol/min/kPa)	16,1 \pm 4,81	14,4	7,77 - 27,2	
TLCO/ Dm (%)	57,3 \pm 5,3	56,5	47 - 69	

** für $p < 0,01$ für Abweichungen der Patientenwerte von Referenzwerten

75% der Lebertransplantierten (27/36) wiesen einen Membranfaktor unterhalb der Grenze zum Normalbereich auf ($D_m < 20 \text{ mmol/min/kPa}$) (Abbildung 8). Entgegen der Situation bei Patienten mit normaler Diffusionskapazität, liegen die Werte des Membranfaktors von Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität (○ TLCO $< 80\%$ des Ref.-Wertes) am unteren Ende des Wertespektrums und befinden sich ausnahmslos im pathologischen Bereich.

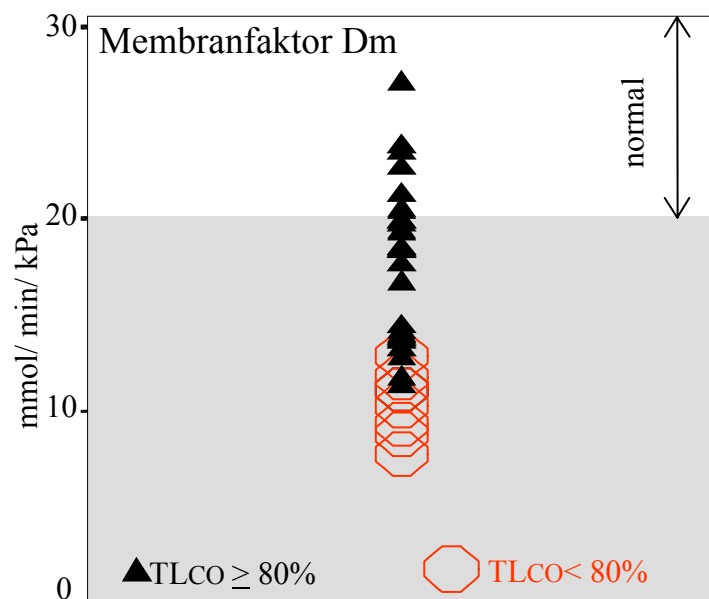


Abbildung 8: Signifikante Verminderung des Membranfaktors D_m bei Patienten mit Diffusionsstörungen (○) gegenüber Patienten ohne Diffusionsstörungen (▲).

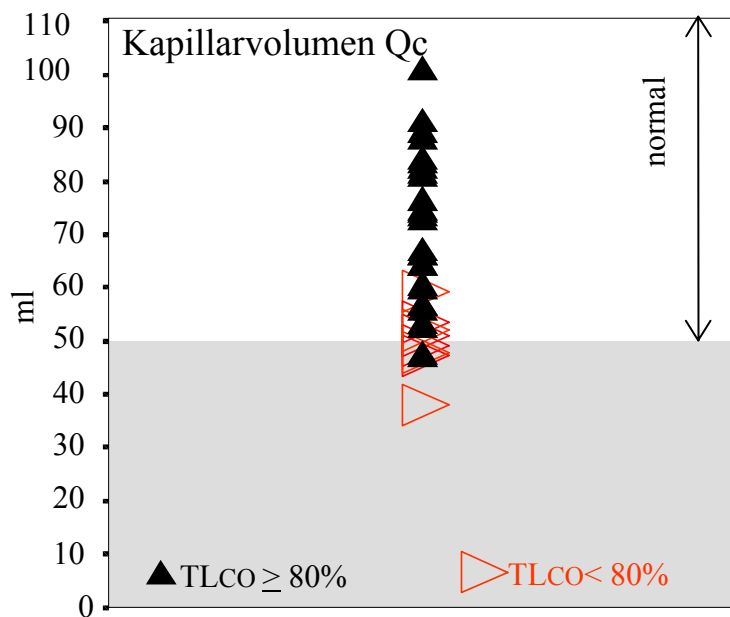


Abbildung 9: nicht signifikante Verminderung des Kapillarovolumens Q_c bei Patienten mit Diffusionsstörungen (◻) gegenüber Patienten ohne Diffusionsstörungen(▲)

16,6% der Lebertransplantierten (6/36) zeigten ein unter 50ml reduziertes Kapillarovolumen (Abbildung 9). Die Kapillarovolumina der Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität (<80% des Ref.-Wertes ◻) lagen ebenfalls im unteren Wertebereich, 50% der Patienten mit reduzierter TLCO (4/8) besaßen jedoch noch ein normales Kapillarovolumen.

Der Anteil des alveolokapillaren Membranwiderstands am gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand ($TLCO/D_m$) betrug für das gesamte Patientenkollektiv 57% und unterschied sich damit signifikant von dem an gesunden Probanden beschriebenen Wert von 50% [91]. Der Anteil des alveolokapillaren Teilwiderstands in der Gruppe der Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität war signifikant höher ($61,3\% \pm 4,4\%$) als bei Patienten mit normaler Diffusionskapazität ($56,1\% \pm 5,0\%$; $p < 0,05$) (siehe Abbildung 10).

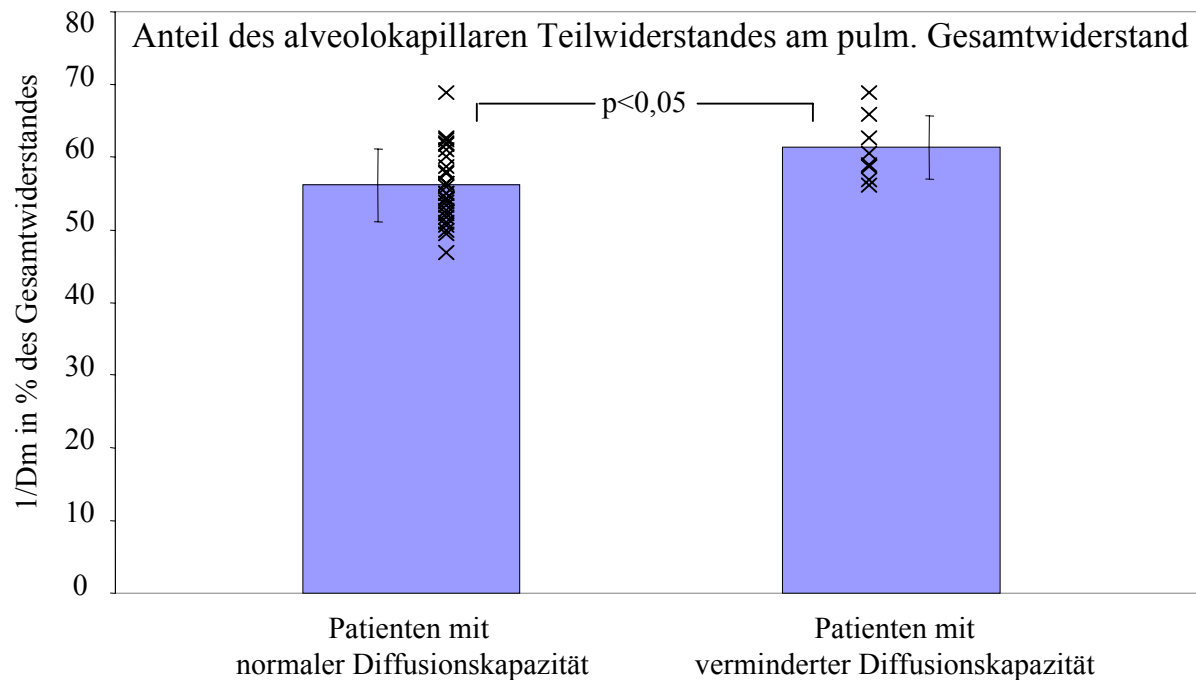


Abbildung 10: erhöhter Anteil des alveolokapillaren Teilwiderstandes am pulmonalen Gesamtwiderstand bei Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität (rechts).

Bei Männern fanden sich höhere Werte für TLCO, Dm und Qc als bei Frauen ($p < 0,01$) sowohl beim Vergleich der absoluten Werte als auch in Bezug auf die Referenzwerte. Bei KCO war diese Geschlechtsabhängigkeit nur beim Vergleich der Werte in Bezug auf die Referenzwerte anzutreffen.

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestanden keine signifikanten Unterschiede der Diffusionsparameter. Auch zwischen Patienten mit anamnestisch bekannter Rejektion und Patienten ohne Rejektion gab es keine signifikanten Unterschiede der Diffusionsparameter.

Weder das Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt, noch das Intervall nach OLT oder das Auftreten von hCMV-Organinfektionen in der Zeit nach Transplantation hatten einen statistisch erkennbaren Einfluß auf die Diffusionskapazität der Lunge.

Korrelationen zwischen Diffusionsparametern und Parametern der Spirometrie

TLCO korrelierte positiv mit VC, FVC, FEV1, TLC und Alveolarvolumen V_A (alle $p < 0,01$). Exemplarisch ist die Korrelation zwischen TLCO und VC dargestellt (Abbildung 11). Entsprechende Korrelationen ergaben sich zwischen Dm bzw. Qc und den spirometrischen Parametern VC, FVC, FEV1 und TLC (alle $p < 0,01$). Korrelationen zwischen dem spezifischen Diffusionskoeffizienten KCO, der volumenkorrigiert ist, und den genannten spirometrischen Parametern bestanden nicht.

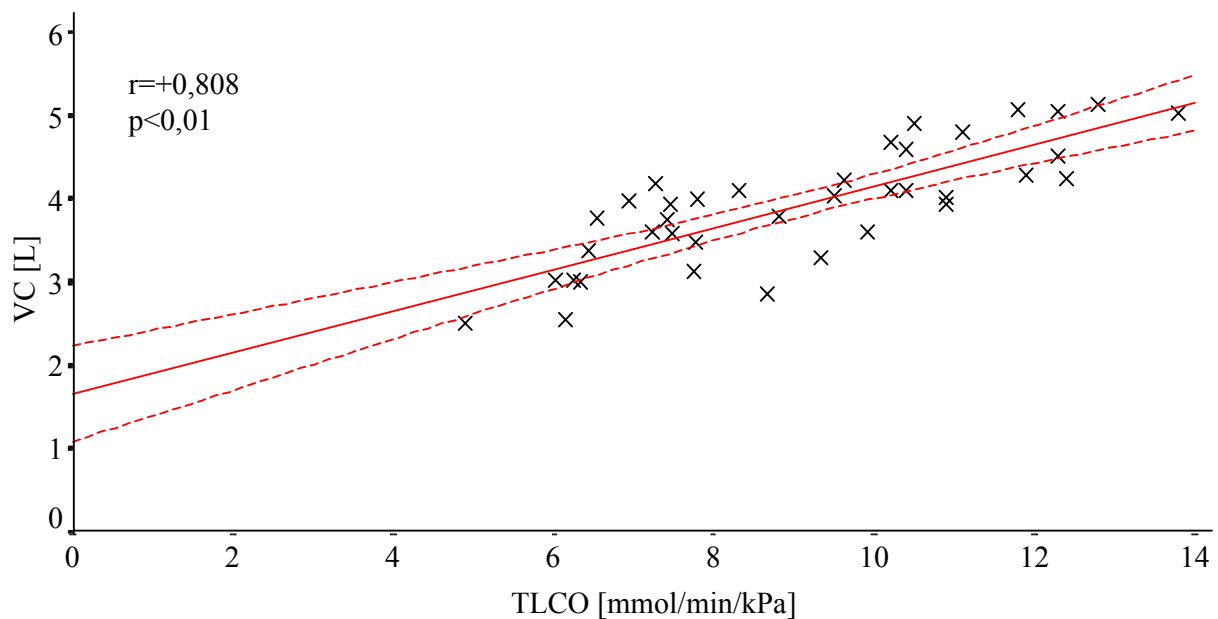


Abbildung 11: signifikante positive Korrelation zwischen Vitalkapazität VC und Diffusionskapazität TLCO

3.3 Inspiratorische Drücke

Der maximale Inspirationsdruck P_Imax der Lebertransplantierten war auf 79,1% der Referenzwerte erniedrigt ($p < 0,01$, s. Tabelle 8). 28% der Patienten (10/36) der zeigten P_Imax-Werte von $< 60\%$ des Referenzwertes [80] (siehe Abbildung 12). Auch in Bezug auf absolute Grenzwerte (6 kPa für w bzw. 8kPa für m [79]) wiesen 10 Patienten reduzierte P_Imax- Werte auf. 8 dieser Patienten waren weiblich. P_Imax war jedoch sowohl bei Frauen als auch bei Männern gegenüber den Referenzwerten signifikant reduziert ($p < 0,01$).

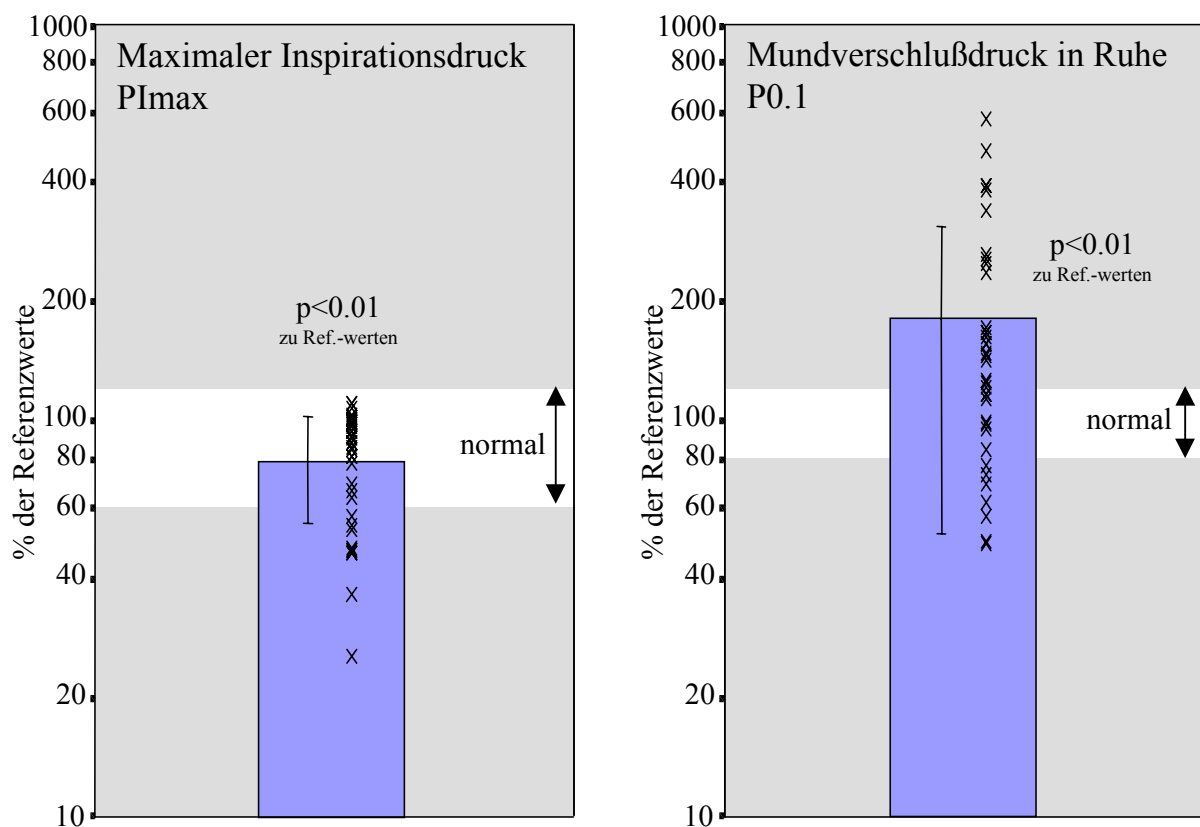


Abbildung 12: a) signifikante Reduktion des Inspirationsdrucks (P_Imax) und b) signifikate Erhöhung des Mundverschlußdrucks in Ruhe (P_{0.1}) (log. Skalierung der y-Achse, Farben und Symbole siehe Abbildung 6).

Tabelle 8 : Ergebnisse der inspiratorischen Druckmessung

		MW \pm Std.Abw.	Median	Spannweite	% der Ref-Werte
PI max	(kPa)	8,43 \pm 2,45	9,13	2,82 - 11,90	79,1 ** \pm 23,8
P0.1 max	(kPa)	4,20 \pm 2,19	4,36	0,87 - 8,34	56,4 ** \pm 29,9
P0.1	(kPa)	0,395 \pm 0,269	0,311	0,143 - 1,400	181 ** \pm 129
P0.1/ P0.1max	(%)	12,8 \pm 11,3	9,35	2,5 - 49,4	478 ** \pm 523
P0.1/ PI max	(%)	5,31 \pm 4,19	3,95	1,3 - 21,0	285 ** \pm 291
** für $p < 0,01$ für Abweichungen der Patientenwerte von Referenzwerten					

Der Mundverschlußdruck P0.1, als der Munddruck 100ms nach Beginn der Inspiration während Ruheatmung, steht für den Aktivierungsgrad der Atemmuskulatur unter Ruhebedingungen und war auf 181% der Referenzwerte erhöht ($p < 0,01$) (siehe Tabelle 8). Setzt man P0.1 in Verhältnis zu PImax oder P0.1max, so erhält man einen Quotienten, der die Belastung der Atmung in Ruhe in Verhältnis zur maximal möglichen Druckentwicklung setzt: P0.1/ P0.1max beträgt beim Gesunden bis zu 0,05 [76]. Das heißt, daß der Gesunde weniger als 5% der maximal möglichen Druckentwicklung zur Atmung in Ruhe benötigt. 75% der Lebertransplantierten (27/36) zeigten hier dagegen einen gesteigerten Atemantrieb mit Werten bis über 0,4. Sie benötigten demnach zur Ruheatmung bis zu 40% ihrer maximalen inspiratorischen Atemkapazität (siehe Abbildung 13).

Gemessen am maximalen Inspirationsdruck PImax liegt P0.1 beim Gesunden unter 3% [76]. Auch bei Verwendung dieses Grenzwertes überschritten 69% der Transplantierten den Normbereich.

PImax und P0.1max war bei Männern signifikant größer als bei Frauen. Das häufigere Auftreten eines gesteigerten Atemantriebs bei Frauen gegenüber Männern ist in Abbildung 14 dargestellt. Es zeigt sich ein signifikant höherer Quotienten P0.1/P0.1max in der Frauengruppe.

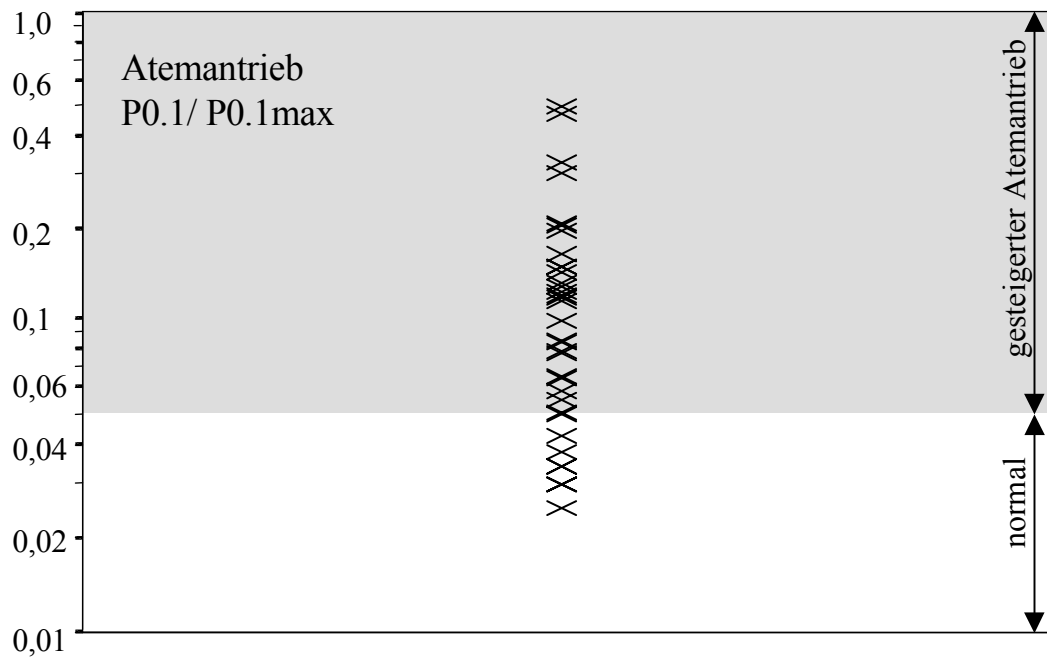


Abbildung 13: Patientenwerte für Atemantrieb ausgedrückt als Quotient P0.1/ P0.1max in logarithmischer Darstellung. Obere Grenze des Normalbereiches = 0,05 = 5%.

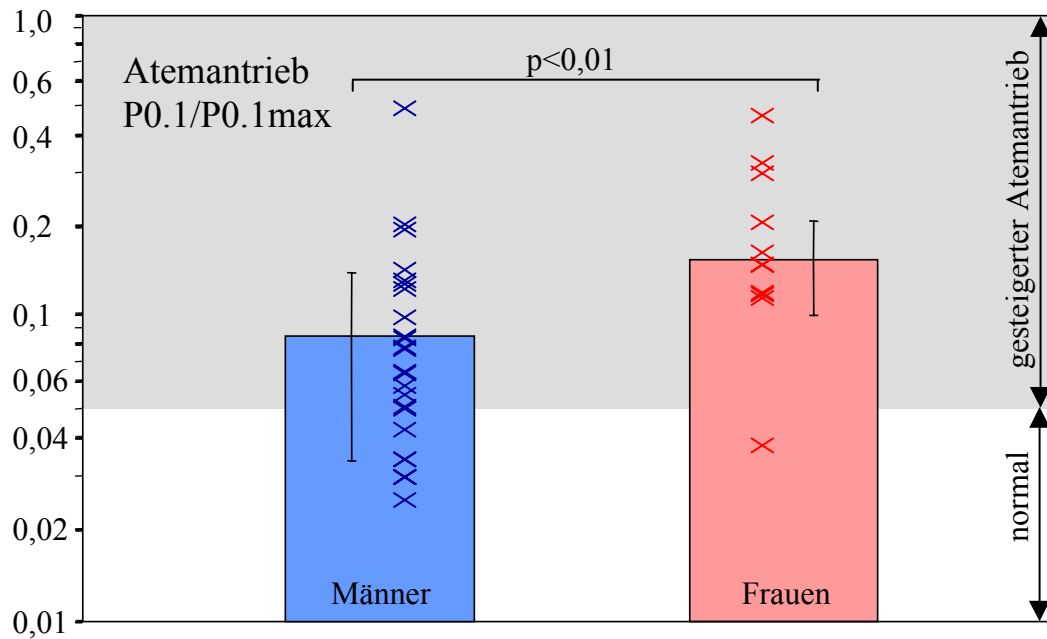


Abbildung 14: gesteigerter Atemantrieb P0.1/ P0.1max bei Frauen gegenüber Männern.

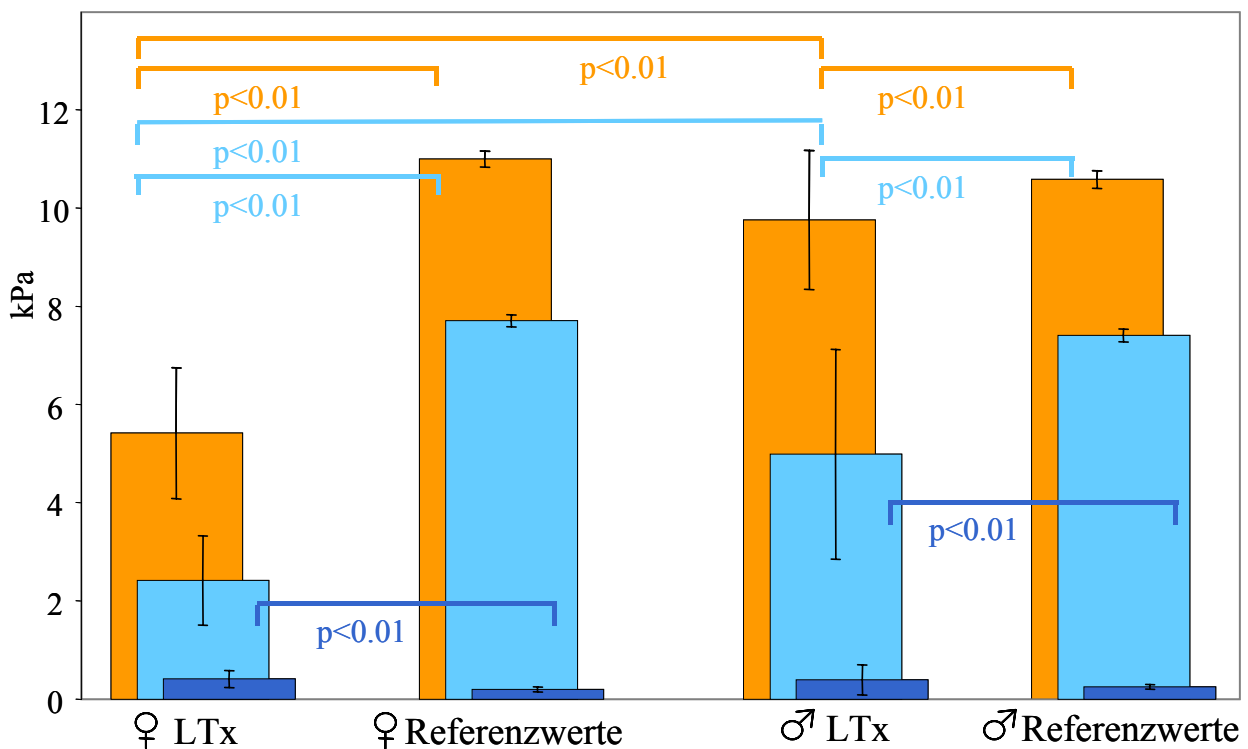


Abbildung 15: Steigerung des Atemantriebs dargestellt am inspiratorischen Ruhe Mundverschlußdruck P0.1 (■) und Verminderung von maximalem Inspirationsdruck PImax (■) und maximalem Mundverschlußdruck P0.1max (■) aufgeschlüsselt nach Geschlecht (LTx=Lebertransplantierte).

Die wesentlichen Veränderungen der inspiratorischen Drücke bei Langzeit-Lebertransplantierten sind in Abbildung 15 zusammengefaßt: Es zeigt sich bei Männern wie bei Frauen gegenüber den Referenzwerten eine Reduktion des maximalen Inspirationsdruckes (PImax) und des Mundverschlußdrucks bei maximaler Inspiration (P0.1max). Somit ist die Kapazität der Atempumpe bei Lebertransplantierten reduziert. Frauen sind davon in stärkeren Maße als Männer betroffen. Der Mundverschlußdruck P0.1 bei Ruheatmung, der die Aktivierung des respiratorischen Systems anzeigt, ist jedoch gegenüber den Referenzwerten erhöht. Die Lebertransplantierten müssen also zu Ruheatmung einen größeren Anteil ihrer ohnehin schon reduzierten inspiratorischen Drücke aufbringen.

Weder die Körperproportion (BMI) noch das Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung oder die Zeit seit der Lebertransplantation zeigten einen Einfluß auf PImax oder Atemantrieb. Die inspiratorischen Drücke zeigten keinen Zusammenhang zu Zigarettenkonsum, Rejektionsepisoden, hCMV-Infektionen in der Anamnese und Vorliegen oder Nichtvorliegen von radiologisch faßbaren Lungengerüstveränderungen.

Korrelationen zwischen inspiratorischen Drücken und Parametern der Spirometrie

PI_{max} korrelierte positiv mit VC ($r=+0,747$, in Abbildung 16 exemplarisch dargestellt), FVC ($r=+0,755$), FEV₁ ($r=+0,453$) und TLC ($r=+0,647$, alle $p<0,01$). Es bestand keine Korrelation zwischen PI_{max} und RV.

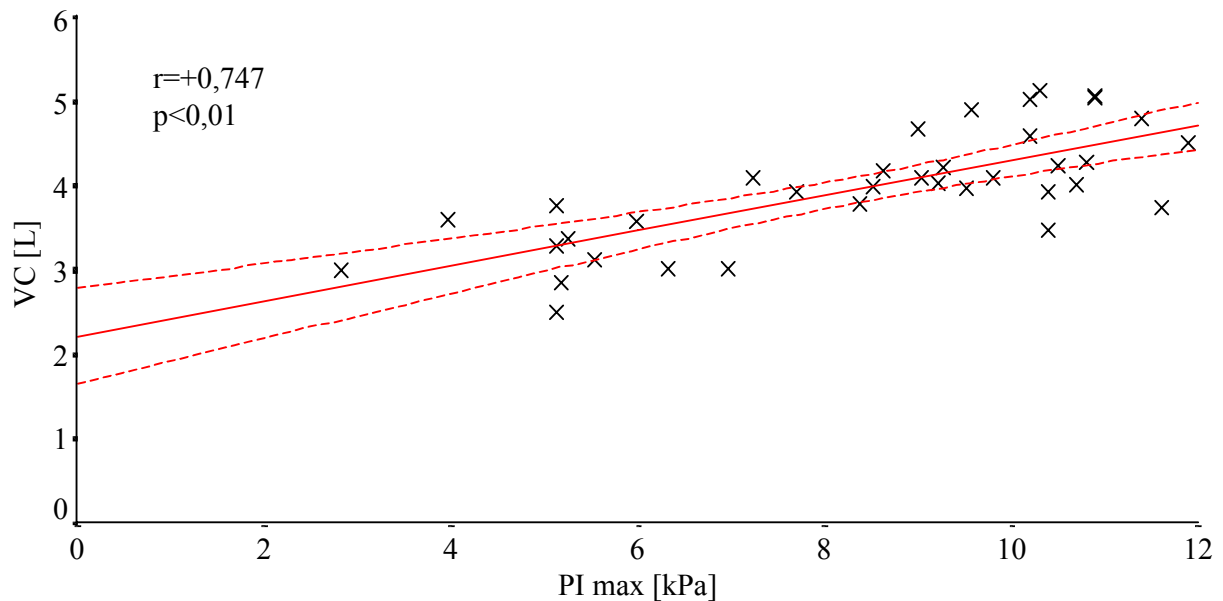


Abbildung 16: signifikante positive Korrelation zwischen Vitalkapazität VC und maximaler inspiratorischer Kraft PI_{max}

Korrelationen zwischen inspiratorischen Drücken und Diffusionsparametern

Die Diffusionsparameter TLCO ($r=+0,698$), Dm ($r=+0,677$) und Qc ($r=+0,601$) waren alle mit dem maximalen Inspirationsdruck korreliert (alle $p<0,01$). Eine derartige Korrelation zu KCO bestand nicht.

Zwischen den Diffusionsparametern und dem Atemantrieb zeigen sich keine signifikanten Korrelationen

3.4 Kardiopulmonaler Belastungstest

Von den 38 eingeschlossenen Patienten konnte mit 37 eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung durchgeführt werden, deren Abbruchursachen in Abbildung 17 dargestellt sind.

Die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($VO_2\text{max}$) war mit 82,6% der Referenzwerte signifikant erniedrigt ($p<0,01$). Der Mittelwert lag im Normalbereich. 15 der 37 untersuchten Patienten erreichten eine $VO_2\text{max}$ unter 80% ihres alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes. Damit hatten 41% der Lebertransplantierten eine reduzierte kardiopulmonale Belastbarkeit (exercise capacity) (siehe Abbildung 18).

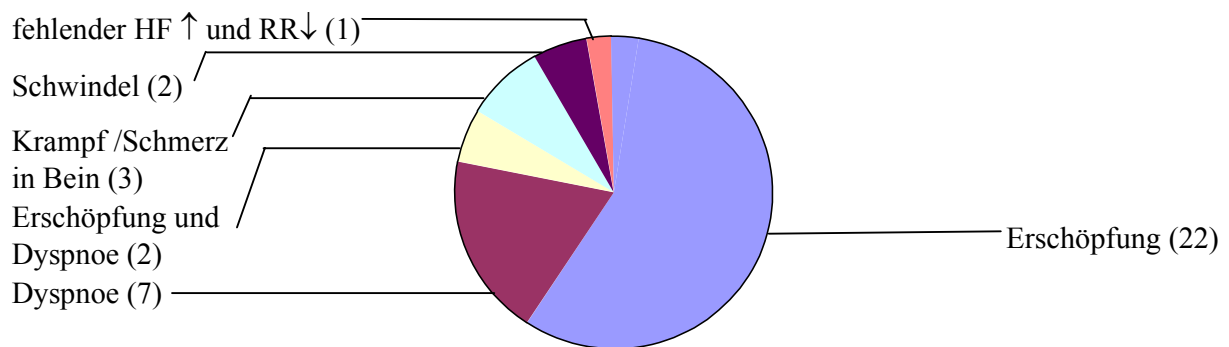


Abbildung 17: Abbruchursachen der Belastungsuntersuchung (n= Anzahl der Patienten)

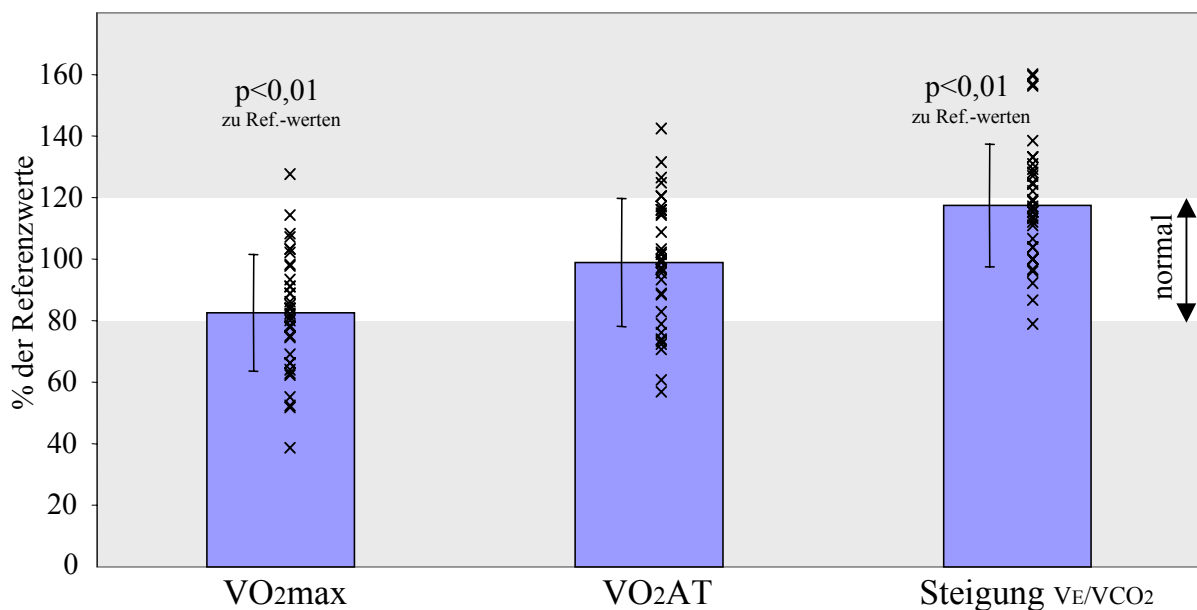


Abbildung 18: verminderte maximale Sauerstoffaufnahme $VO_2\text{max}$ (→ verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit), anaerobe Schwelle $VO_2\text{AT}$ und erhöhte Steigung V_E/VCO_2 (→ verminderte Atemeffizienz), Farben und Symbole wie Abbildung 6

Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle VO_2AT zeigte keine signifikante Abweichung von den Referenzwerten. VO_2AT lag bei 24% der Patienten (8/34) unter 80% ihres Referenzwertes. Von 15 Patienten mit verminderter VO_2max hatten 7 eine reduzierte anaerobe Schwelle. Die anaerobe Schwelle war bei Patienten mit verminderter VO_2max signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). Es bestand bei diesen Patienten im Vergleich zur Restgruppe eine reduzierte maximale Herzfrequenz ($p < 0,01$), eine verminderte maximale Ventilation ($p < 0,01$) und eine verminderte maximale Atemfrequenz ($p < 0,05$). Das maximale Atemzugvolumen unterschied sich nicht. Bereits für die Gesamtgruppe war die maximale Herzfrequenz gegenüber alterskorrigierten Referenzwerten signifikant reduziert.

3 Patienten brachen die Belastung vor Erreichen der anaeroben Schwelle ab. Als Ursache dafür wurde bei 2 Patienten kardiale Limitierung und einmal pulmonale Hypertonie angenommen.

Die Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ der Kurve von Ventilation und CO_2 Abgabe betrug bei den Lebertransplantierten im Durchschnitt 31,8 (117,4% des vorhergesagten Wertes) und war gegenüber den Referenzwerten signifikant erhöht ($p < 0,01$). Die Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ lag bei 14/37 Patienten (38%) über 120% ihres Referenzwertes. Eine erhöhte Steigung von über 35, welches zum Teil als Grenzwert angesehen wird [92], fand sich bei 9 Patienten (26%). Demnach war mindestens bei einem Viertel der Patienten die Atemeffizienz reduziert. Sie benötigten ein höheres Atemminutenvolumen, um ihren Gashaushalt auszugleichen.

Eine Sauerstoffentsättigung des Blutes unter Belastung trat nicht auf (mittlere O_2 -Sättigung von $96,2 \pm 2,0$ %).

Tabelle 9 : Ergebnisse der Spiroergometrie

	MW \pm Std.Abw.	Median	Spannweite	% des Ref.-Wertes
VO_2max (ml/kg/min)	27,2 \pm 6,25	27,3	14,0 - 37,9	82,6 ** \pm 19,0
VO_2AT (ml/kg/min)	19,2 \pm 3,96	19,4	9,7 - 25,3	98,9 \pm 20,8
Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$	31,8 \pm 6,32	32,0	19 - 48	117,4 ** \pm 19,9
max. Herzfrequenz (1/min)	155,4 \pm 22,8	157	97 - 194	86,7 ** \pm 12,3
V_Emax (L/min)	70,7 \pm 18,8	70,0	25 - 110	
$\text{V}_\text{Emax}/\text{MVV}$ (%)	55,2 \pm 13,7	58,1	21,0 - 76,3	
Vtmax (L)	2,34 \pm 0,558	2,3	1,3 - 3,50	
Vtmax/VC (%)	59,5 \pm 10,5	58,2	40 - 99,4	
max Atemfrequenz (1/min)	32,9 \pm 6,47	32,0	23 - 48	
** für $p < 0,01$ für Abweichungen der Patientenwerte von Referenzwerten				

VO_2max korrelierte positiv mit VO_2AT ($r=+0,807$) sowie negativ mit der Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ ($r=-0,515$), beide $p<0,01$. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ und der Belastungsdauer ($r=-0,620$; $p<0,01$).

Bei Männern fand sich eine gegenüber Frauen signifikant niedrigere Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ ($p<0,01$) sowie signifikant niedrigere Werte der maximalen Atemfrequenz ($p<0,05$) und höhere Werte des maximalen Atemzugvolumens Vtmax ($p<0,01$). VO_2max und die anaerobe Schwelle und die maximale Ventilation war zwischen den beiden Geschlechtern nicht unterschiedlich.

Es fand sich ferner eine negative Korrelation des Body-Mass-Index mit VO_2max ($r=-0,416$; $p<0,05$) und VO_2AT ($r=-0,557$; $p<0,01$).

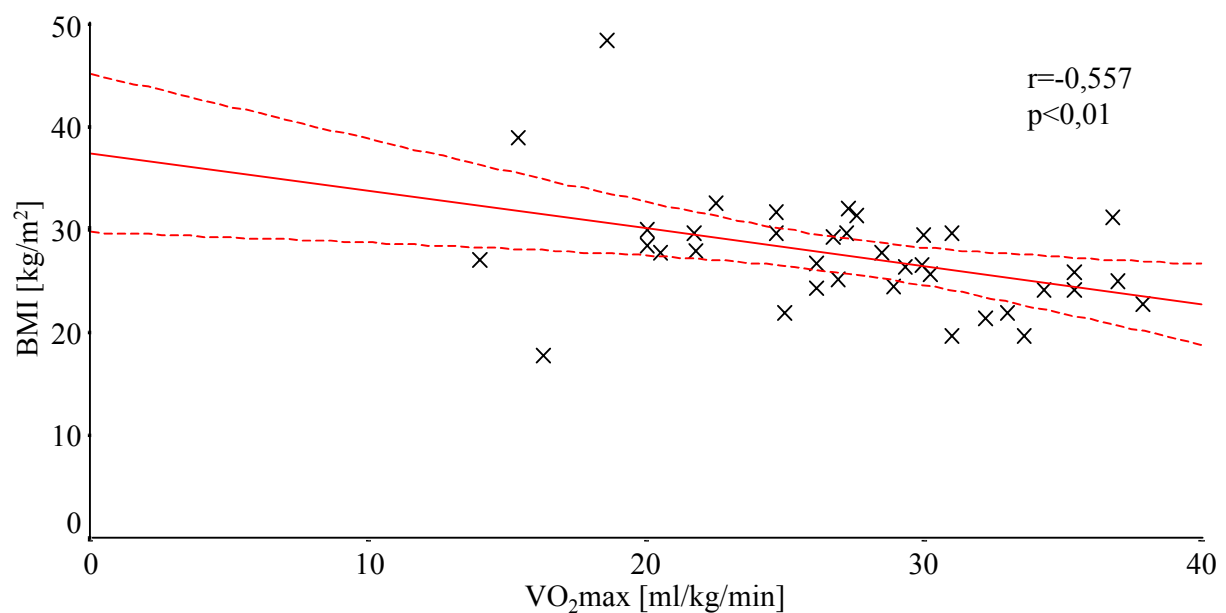


Abbildung 19: negative Korrelation zwischen Body-Mass-Index BMI und maximaler Sauerstoffaufnahme VO_2max

Für die Parameter der Spiroergometrie bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Rauchverhaltens, des Patientenalters oder dem anamnestischen Vorliegen von hCMV-Infektionen oder Rejektionsepisoden. Das Vorhandensein von interstitiellen CT-Veränderungen zeigte ebenfalls keinen Einfluß auf VO_2max , VO_2AT oder Steigung $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$. Die spiroergometrischen Parameter korrelierten nicht mit der Zeit seit Organtransplantation.

Korrelationen von Parametern der Spirometrie zu Parametern der Spiroergometrie

Die Steigung V_E/VCO_2 korrelierte negativ mit VC ($r=-0,558$, $p<0,01$). Entsprechende Korrelationen bestanden zwischen Steigung V_E/VCO_2 und FVC ($r=-0,592$), FEV1 ($r=-0,508$) und TLC ($r=-0,463$) alle $p<0,01$. Zwischen diesen spirometrischen Parametern und VO_{2max} bzw. VO_{2AT} bestanden keine Korrelationen.

Korrelationen zwischen Diffusionsparametern und Spiroergometrie

Steigung V_E/VCO_2 korrelierte invers mit den Diffusionsparametern TLCO ($r=-0,580$; $p<0,01$), Dm ($r=-0,499$; $p<0,01$) und Qc ($r=-0,565$; $p<0,01$), nicht jedoch mit KCO.

Korrelationen zwischen Diffusionsparametern und maximaler O_2 -Aufnahme VO_{2max} oder anaerober Schwelle (VO_{2AT}) lagen nicht vor.

Korrelationen zwischen inspiratorischen Drücken und Parametern der Spiroergometrie

Der maximale Inspirationsdruck P_Imax korrelierte positiv mit dem maximalen Atemzugvolumen V_{Tmax} (siehe Abbildung 20). Demnach erreichten Patienten mit geringerer inspiratorischer Kraft unter Belastung nur ein niedrigeres maximales Atemzugvolumen.

Die inverse Korrelation zwischen P_Imax und der maximalen Atemfrequenz (s. Abbildung 21) zeigt, daß das niedrigere Atemzugvolumen bei diesen Patienten mit einer höheren Atemfrequenz gegenreguliert wird. Es zeigt sich bei Patienten mit reduzierter P_Imax infolge dieser veränderten Atemmechanik mit vermehrter Totraumventilation eine reduzierte Atemeffizienz (Steigung $V_E/VCO_2 \uparrow$), welche sich in der negativen Korrelation zwischen P_Imax und Steigung V_E/VCO_2 ausdrückt (siehe Abbildung 22).

Zwischen der maximalen Ventilation und P_Imax bestand jedoch keine Korrelation.

Der Atemantrieb P_{0.1} korrelierte nicht mit der Steigung V_E/VCO_2 . Die inspiratorischen Drücke zeigten keine Korrelationen zu VO_{2max} oder VO_{2AT} . P_Imax korrelierte positiv mit der Belastungsdauer ($r=+0,451$; $p<0,01$).

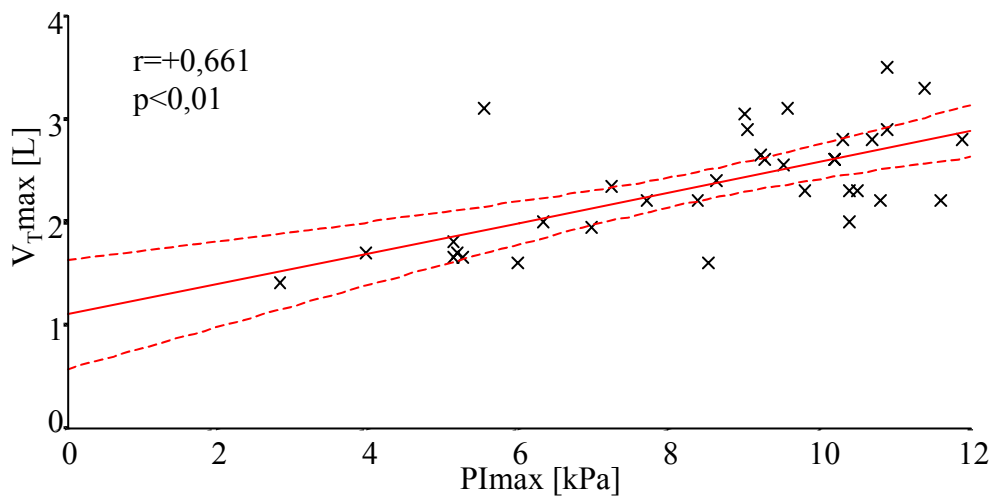


Abbildung 20: positive Korrelation zwischen Atemzugvolumen $V_{T\max}$ und maximalem Inspirationsdruck $P_{I\max}$

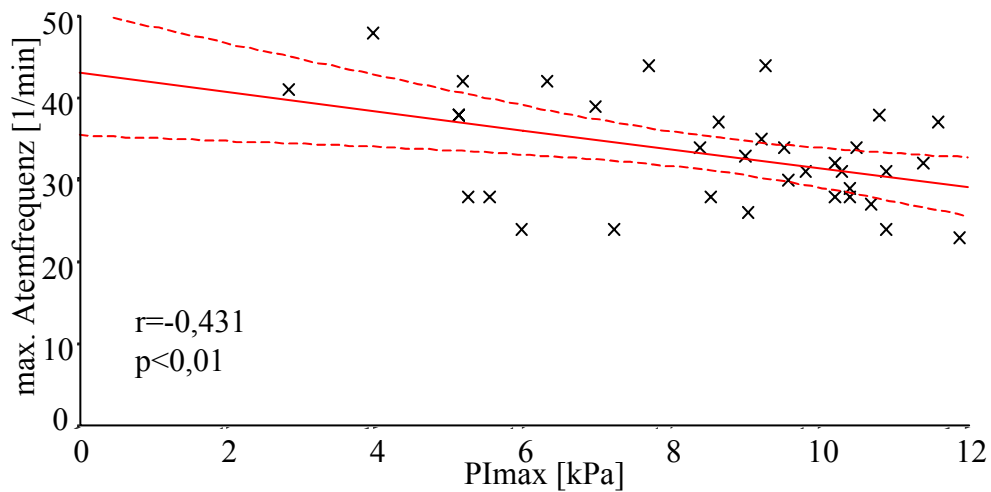


Abbildung 21: negative Korrelation zwischen maximaler Atemfrequenz und $P_{I\max}$

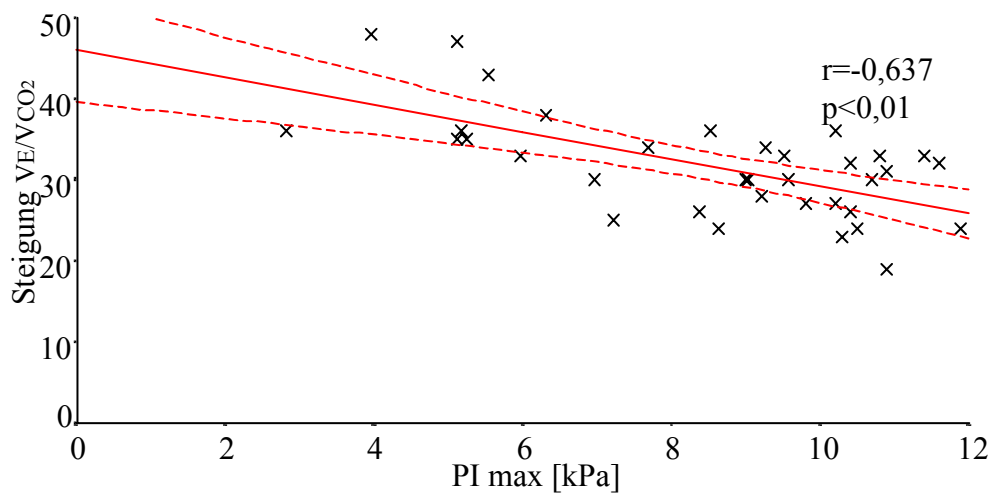


Abbildung 22: negative Korrelation zwischen Steigung V_E/V_{CO_2} und $P_{I\max}$

Beim Vergleich der Transplantierten mit reduziertem maximalen Inspirationsdruck mit denen mit normaler P_Imax unterschieden sich maximales Atemzugvolumen, maximale Ventilation und Steigung V_E/V_{CO_2} signifikant. Patienten mit reduzierter P_Imax (<60% der Referenzwerte) erreichten ein niedrigeres maximales Atemzugvolumen, eine reduzierte maximale Ventilation sowie eine verminderte Atemeffizienz (siehe Abbildung 23).

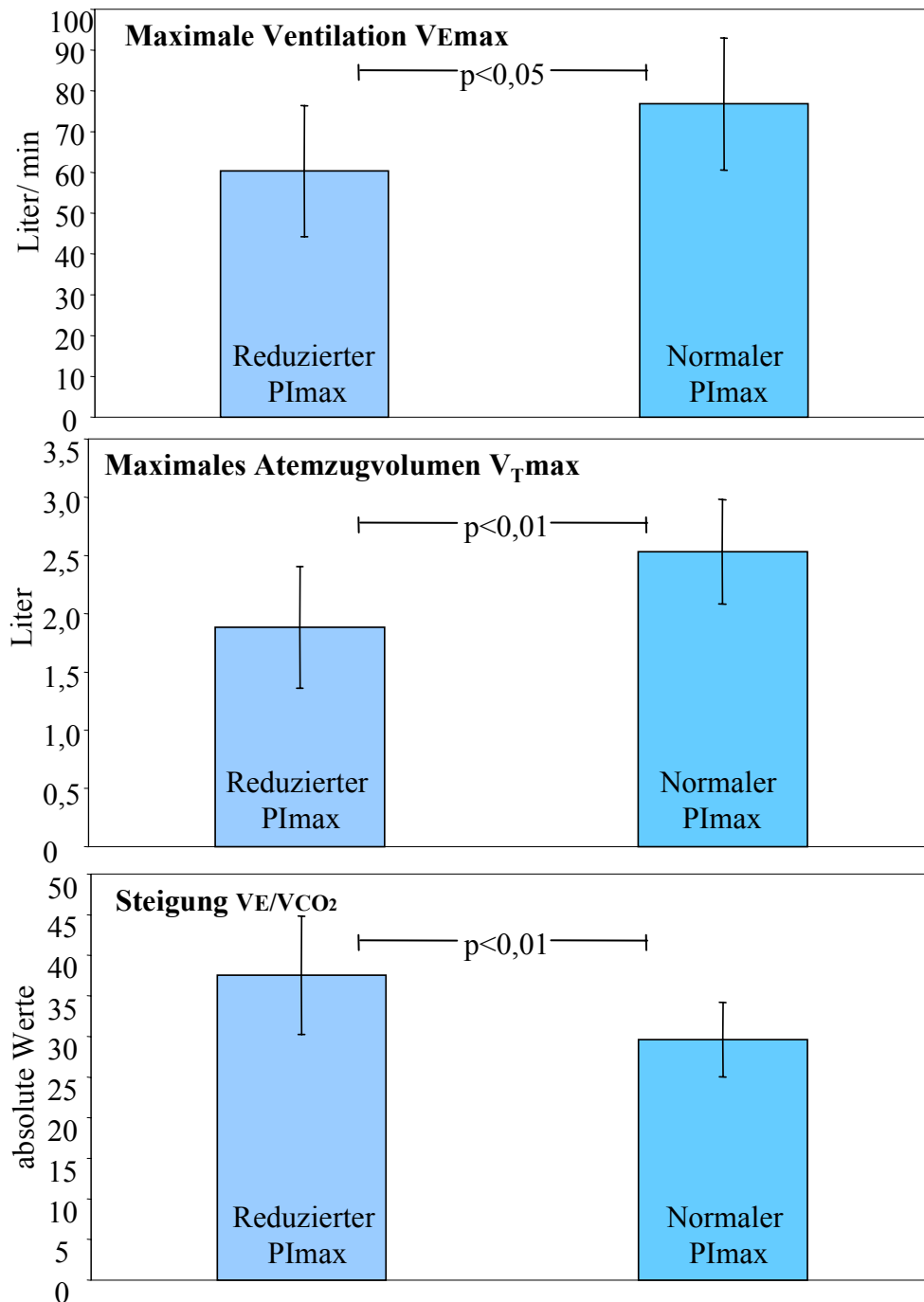


Abbildung 23: signifikante Einschränkung der Ventilationskenngrößen bei Patienten mit verminderter Leistungsfähigkeit der muskulären Atempumpe (reduzierter maximaler Inspirationsdruck P_Imax).

3.5 HR-Computertomographie

Von den 38 untersuchten Patienten wurden 13 Patienten von mindestens einem der beiden Untersucher Lungengerüstveränderungen zugeschrieben. Bei 3 Patienten stimmten die beiden Untersucher in Bezug auf das Vorhandensein von Veränderungen überein. Während Untersucher B 11 mal interstitielle Veränderungen protokollierte, hielt Untersucher A nur 5 Bilder für verändert. Insgesamt wurde bei 2 Patienten von zumindest einem Untersucher eine Veränderung 2. Grades beschrieben. 9 Röntgenbefunde, die von einem Untersucher als Veränderungen 1. Grades beschrieben wurden, wurden vom anderen Untersucher als normal bewertet. Übereinstimmend wurden bei keinem Patienten höhergradige Veränderungen ($>1^\circ$) beschrieben. Die Häufigkeiten und Lokalisationen der beschriebenen Lungenveränderungen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von interstitiellen Veränderungen und Geschlecht, Alter, Zeitraum nach OLT oder Alter zum Zeitpunkt der Transplantation nachweisen. Ebenso schienen Rauchgewohnheiten oder hCMV-Infektionen in keinem Zusammenhang mit in der HRCT erfassbaren Veränderungen der Lunge zu stehen.

Patienten mit interstitiellen Veränderungen in der HRCT zeigten signifikant höhere Residualvolumina als Patienten ohne radiologische Veränderungen ($p<0,05$). Die Parameter der Spirometrie, der Diffusionsbestimmung, der Spiroergometrie, der inspiratorischen Drücke waren unabhängig vom Vorhandensein radiologischer Veränderungen.

Tabelle 10: Lokalisation und Form interstitieller und nicht interstitieller Lungenbefunde

interstitielle Lungenbefunde	gesamt	apikal	dorsobasal	ventrobasal	subpleural
retikulär	6	1	1		4
streifig	4		3	1	
milchglasartig	3				3
bandförmig	1		1		
honigwabenartig, nodulär	0				
nicht interstitielle Lungenbefunde	gesamt				
Bronchiektasien			6		
Pleuraverdickungen			5		
Emphysem, Volumenminderung u. Lymphknotenvergrößerung			0		

3.6 Herzfunktion

Durch die echokardiographische Untersuchung konnten kardiale Fehlfunktion wie höhergradige Klappeninsuffizienzen oder –stenosen sowie myokardiale Dysfunktionen mit reduzierter Ejektionsfraktion (dilatative oder konstriktive Kardiomyopathie, hämodynamisch relevante koronare Herzerkrankung) als mögliche Ursachen einer reduzierten Belastbarkeit ausgeschlossen werden.

Bei den 37 untersuchten Patienten fanden sich ausschließlich Klappenveränderungen ersten Grades: bei 6/37 (16%) Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz I° und bei 7/37 (19%) Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz I°. Außerdem wiesen 2 Patienten sowohl eine Trikuspidal- als auch eine Mitralklappeninsuffizienz I° auf. Bei fünf Patienten ließ sich die Trikuspidalklappenfunktion wegen unzureichender Schallbarkeit nicht bestimmen.

Lokale leichte Kinetikstörungen fanden sich bei zwei Patienten (septal bzw. septal-apikal).

Bei einem Patienten konnte wegen schlechter Schallbarkeit keine Bestimmung der echokardiographischen Parameter durchgeführt werden.

Tabelle 11: Statistische Maßzahlen der Echokardiographie

Variable		n	MW ± Std.Abw.	Median	Streubreite	path. Bereich	Pat. im path. Bereich
IVS	(mm)	37	10,9 ± 1,6	11	8 - 15	>12	6
LVPW	(mm)	37	10,3 ± 1,5	10	8 - 14	>12	3
LVEDD	(mm)	37	47,1 ± 5,1	47	37 - 58	>57	1
LVESD	(mm)	31	28,9 ± 4,1	28	23 - 39	>39	0
LA	(mm)	37	34,8 ± 5,0	35	22 - 47	>40	4
RVOT	(mm)	33	27,2 ± 3,2	27	21 - 33	>30	6
AO	(mm)	37	22,0 ± 3,0	22	15 - 28	>30	0
Ejektions Fraktion	(%)	37	59,2 ± 1,7	60	55 - 60	<55	0

4 Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung

In diesem Abschnitt ist der Verlauf der spirometrischen Kenngrößen, Diffusionsparameter und HRCT-Befunde der Subgruppe von 28 Patienten 3 und 5,6 Jahre nach OLT dargestellt.

4.1 Lungenfunktion

VC sank signifikant um 5,8% des Ausgangswertes von im Mittel 4,11 L auf 3,87 L. FVC fiel signifikant um 6,6% und FEV1 um 7,0% der Ausgangswerte ab. RV in absoluten Werten stieg gegenüber den Werten von 3 Jahren post-OLT signifikant um 8,9% ($p < 0,05$) an. Während die Abnahme von VC, FVC und FEV1 in Prozent ihrer Referenzwerte ebenso signifikant war ($p < 0,01$), war der Verlauf von TLC und RV in Bezug auf die individuell berechneten Referenzwerte nicht signifikant.

Die Änderung eines Parameters in ml pro Jahr wurde für jede Person berechnet und der Mittelwert der absoluten Veränderungen pro Jahr in Tabelle 12 dargestellt, um den Verlauf der spirometrischen Kenngrößen mit absoluten Zahlen aus anderen Studien zu vergleichen.

Tabelle 12: Verlauf der spirometrischen Parameter 3 und 5,6 Jahre post OLT

		MW \pm Std.Abw.		MW-Änderung	durchschnittliche
		3 Jahre post-OLT	5,6 Jahre post-OLT	in %	Veränderung in ml/ Jahr \pm Std.Abw.
VC	(L)	4,11 \pm 0,64	3,87 \pm 0,64	- 5,8 **	-100,2 \pm 133
FVC	(L)	4,22 \pm 0,67	3,94 \pm 0,66	- 6,6 **	-109,8 \pm 131
FEV1	(L)	3,55 \pm 0,68	3,30 \pm 0,62	- 7,0 **	-103,1 \pm 107
TLC	(L)	6,12 \pm 0,83	6,02 \pm 0,69	- 1,6	- 40,4 \pm 154
RV	(L)	1,90 \pm 0,53	2,07 \pm 0,47	+ 8,9 *	+ 65,6 \pm 158
* für $p < 0,05$, ** für $p < 0,01$ im Wilcoxon Rangsummentest					

Bei der Mehrzahl von Patienten fällt die Vitalkapazität ab. Nur bei 5 Patienten zeigt sich eine Zunahme der Vitalkapazität. Auch FVC und FEV1 fallen bei der Mehrzahl der Patienten ab. Lediglich 5/28 (FVC) bzw. 2/28 (FEV1) Patienten zeigen ansteigenden Verlauf. In Abbildung 24 sind neben den Verläufen der einzelnen Patientenwerte (blau) die Mittelwerte der beiden Untersuchungszeitpunkte (rot) mit ihren jeweiligen Standardabweichungen dargestellt.

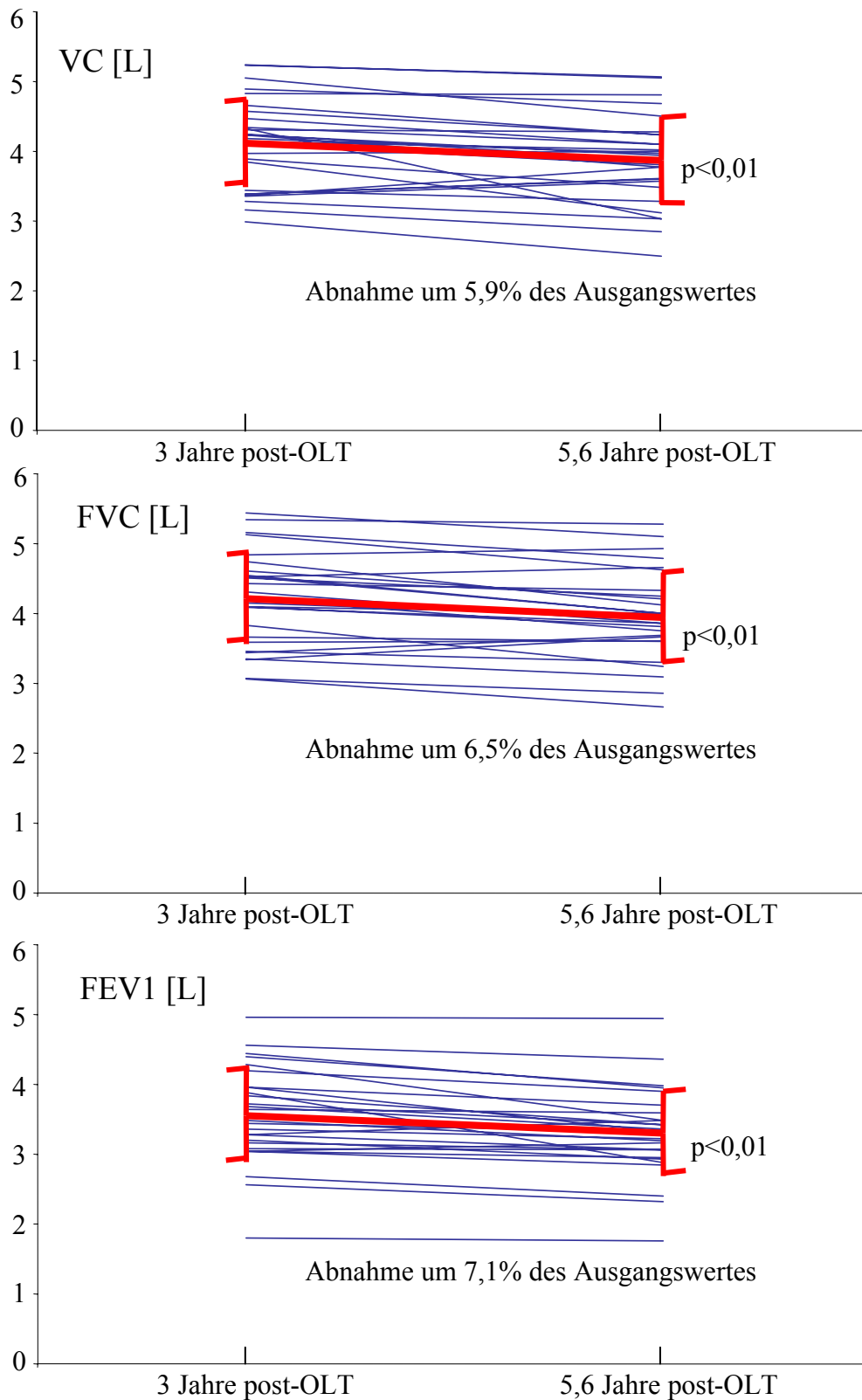


Abbildung 24: Abnahme von Vitalkapazität (VC), forcierter Vitalkapazität (FVC) und forcierter Einsekundenkapazität (FEV1) im zeitlichen Verlauf, dargestellt als individueller Verlauf (blau) und Mittelwert mit Standardabweichung (rot).

Abbildung 25 demonstriert bei 64% der Patienten (18/28) einen Anstieg des RV, während bei den übrigen 36% der Patienten das RV abnahm. Das Residualvolumen ausgedrückt in Prozent von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zeigte jedoch keinen Anstieg.

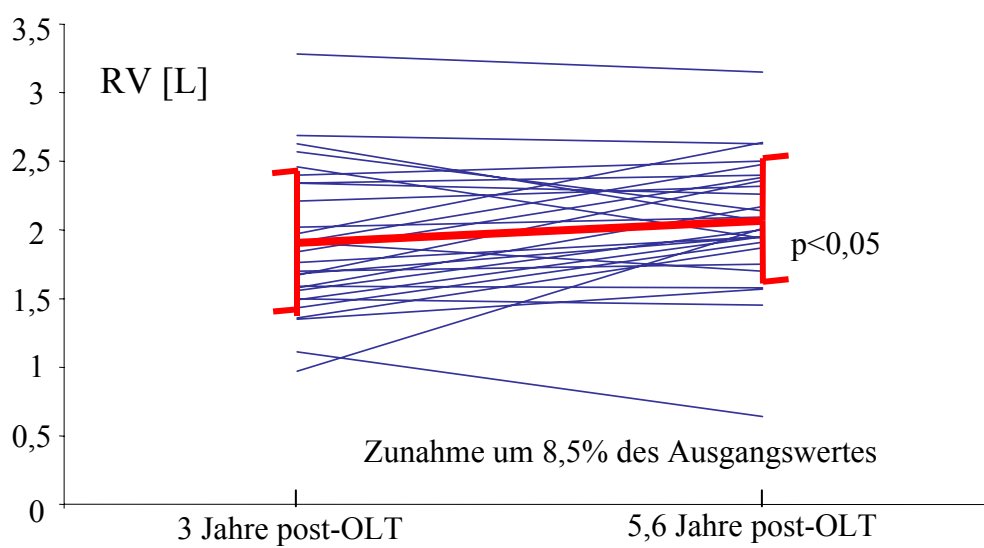


Abbildung 25: zeitlicher Verlauf des Residualvolumens

		MW \pm Std.Abw.		MW-Änderung	durchschnittliche	
		3 J. post-OLT	5,6 J. post-OLT	in %	Änderung / Jahr	
TLCO	(n)	8,54 \pm 1,92	8,96 \pm 2,21	+4,9	+0,14	n
TLCO	(%)	87,3 \pm 15,5	90,7 \pm 14,8	+3,9	+1	%
KCO	(n/L)	1,43 \pm 0,23	1,49 \pm 0,23	+4,2 *	+0,02	n/L
KCO	(%)	73,3 \pm 11,0	96,3 \pm 14,9	+31,4 **	+9,1	%

n= mmol/min/kPa; * für p<0,05, ** für p<0,01

4.3 HRCT

Bei der Betrachtung der interstitiellen Lungenveränderungen zeigte sich bei 9 Patienten 5,6 Jahre nach OLT gegenüber dem Vorbefund eine Befundverbesserung. Bei 6 Patienten zeigte sich eine Befundverschlechterung (siehe Tabelle 14).

Insgesamt wurden 3 Jahre nach OLT von einem der beiden Untersucher bei 13 Patienten interstitielle Läsionen beschrieben, davon 10 mal 1.Grades, 2 mal 2.Grades und 2 mal 3.Grades. 5,6 Jahre nach OLT wurde bei nur noch 9 Patienten von einem der beiden Untersucher ein pathologischer Befund erhoben. 10 mal wurde dieser als minimal eingestuft, 2 mal zweitgradig bewertet. Somit läßt sich sagen, daß 5,6 Jahre nach OLT insgesamt weniger Veränderungen gesehen wurden als 2,6 Jahre zuvor, welche außerdem von geringerer Ausprägung waren. Bei zwei Patienten wurden Veränderungen 2. bzw. 3. Grades festgestellt, die der jeweils andere Untersucher als Normalbefund beurteilte. Interstitielle Veränderungen 2. bzw. 3. Grades, welche bei einem Patienten 3 Jahre nach OLT beschrieben worden waren, ließen sich 2,6 Jahre später bei diesem Patienten nicht mehr erkennen.

Übereinstimmung bezüglich des Vorhandenseins von Lungengerüstveränderungen herrschte zwischen den beiden Befundern zum ersten Untersuchungszeitpunkt nur bei einem Patienten, 5,6 Jahre nach OLT bei 2 Patienten.

Tabelle 14: pathologische CT-Befunde 3 und 5,6 Jahre nach OLT

Patienten-Nr.	Unter-sucher	Grad der path. Befunde		Befundveränderung
		3 J. post-OLT	5,6 J. post-OLT	
2	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
12	A	3	0	Verbesserung
	B	2	0	
13	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
14	A	0	0	Verbesserung
	B	2	1	
17	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
27	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
29	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
30	A	3	0	Verbesserung
	B	0	0	
32	A	0	0	Verbesserung
	B	1	0	
5	A	0	2	Verschlechterung
	B	1	1	
10	A	0	0	Verschlechterung
	B	0	1	
16	A	0	0	Verschlechterung
	B	0	1	
25	A	0	1	Verschlechterung
	B	0	0	
31	A	0	0	Verschlechterung
	B	0	1	
33	A	0	1	Verschlechterung
	B	1	1	
18	A	0	0	ohne Veränderung
	B	1	1	
28	A	0	1	ohne Veränderung
	B	1	0	

5 Diskussion

Die Untersuchungen zielten auf die Frage, wie sich die Parameter der Spirometrie und der Lungendiffusion bei Langzeit-Lebertransplantierten verhalten und ob Veränderungen zur Untersuchungen zu einem früheren Zeitpunkt nach OLT bestehen. Weiterhin sollte der Frage nach dem zugrundeliegenden Pathomechanismus für die häufig bei Patienten nach OLT anzutreffenden Veränderung der Diffusionskapazität nachgegangen werden. Schließlich sollte die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei diesen Patienten erfasst und der Einfluß von kardialen Faktoren, pulmonalen Faktoren und atemmechanischen Faktoren bestimmt werden.

In den Untersuchungen fanden wir

1. weitgehend normale spirometrische Atemparameter mit einer Häufung von Patienten mit pathologisch vergrößertem Residualvolumen,
2. eine im Verlauf überdurchschnittlich abfallende Vitalkapazität, FVC und FEV₁,
3. eine bei 21% der Patienten mäßig reduzierte Diffusionskapazität, welche vorwiegend auf Veränderungen der Membraneigenschaften zurückzuführen ist, jedoch nicht mit radiologisch erkennbaren Lungenparenchymveränderungen einhergeht,
4. einen entgegen den altersgemäßen Verlauf gerichteten Anstieg der Diffusionsparameter,
5. verminderte maximale inspiratorische Drücke bei dabei gesteigertem Atemantrieb,
6. eine aufgrund einer veränderten Atemmechanik reduzierte Atemeffizienz, die mit einer Verminderung der kardiopulmonalen Belastbarkeit einhergeht,
7. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Belastbarkeit durch Adipositas und verminderte Steigerung der Herzfrequenz.

Diese Ergebnisse sollen im folgenden diskutiert werden.

5.1 Spirometrische Parameter bei Langzeitlebertransplantierten

Die spirometrischen Parameter zeigen keine wesentlichen Abweichungen vom Normalbereich, was den Ergebnissen anderer Untersuchungen an lebertransplantierten Patienten entspricht [3,6,93]. Obstruktive oder restriktive Veränderungen, die sich bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung beobachten ließen und zum Teil auf das Vorliegen von Aszites [11,94], Pleuraerguß, Muskelschwäche oder diffuse Lungenerkrankungen [5] zurückzuführen waren, scheinen demnach durch den Ersatz von funktionsfähigem Leberparenchym anhaltend umkehrbar zu sein. Auch ist keine anhaltende Beeinträchtigung der spirometrischen Parameter durch die Folgen der Operation selbst (in Form von Atelektasen, Pleuraergüssen, Volumenüberlastung [45,93]), durch postoperative infektiöse Komplikationen (v.a. fungale Infektionen, hCMV- und *Pneumocystis carinii*-Infektionen [47]) oder immunsuppressive Therapie festzustellen.

Das gehäufte Auftreten eines vergrößerten Residualvolumens (bei 29% der Transplantierten) geht weder mit obstruktiven Veränderungen einher, noch ergibt sich bei diesen Patienten radiologisch ein Anhalt für ein Lungenemphysem. Bei Patienten mit interstitiellen pulmonalen Läsionen in der HRCT besteht gegenüber Patienten ohne radiologische Veränderungen ein signifikant gesteigertes Residualvolumen. Dies könnte als Hinweis auf das Vorliegen eines *small airways disease* interpretiert werden. Die für eine Bestätigung dieses Verdachts notwendigen Befunde wurden jedoch nicht erhoben [95-97].

Bei der Verlaufsbeobachtung fallen bei den transplantierten Patienten 5,6 Jahren nach OLT signifikant niedrigere Werte der VC, FVC und FEV1 (93-94% des Ausgangswertes) gegenüber der Untersuchung 3 Jahre nach OLT auf. Dabei ist jedoch der normale altersgemäße Abfall dieser Parameter zu berücksichtigen. Betrachtet man den durchschnittlichen jährlichen Abfall der FVC und FEV1, so liegt dieser mit über 100 ml pro Jahr bei den Transplantierten hoch im Vergleich zu Untersuchungen an Gesunden, bei denen der jährliche Abfall von FVC und FEV1 abhängig von Alter, Geschlecht und Raucherstatus zwischen ~20 und ~90 ml pro Jahr beträgt [98-101]. Der überdurchschnittlich hohe Abfall von FVC und FEV1 bei den untersuchten Lebertransplantierten könnte Folge einer Abnahme der Atemmuskulatur sein. Die niedrigen maximalen Inspirationsdrücke bei den hier untersuchten Transplantierten weisen zwar auf den reduzierten Status der Atemmuskulatur hin, geben aber keine Auskünfte über den zeitlichen Verlauf, so daß sich über einen

Zusammenhang zwischen dem Abfall der FVC und FEV1 und der Atemmuskulatur nur hypothetisieren lässt.

Das Residualvolumen zeigt einen signifikanten Anstieg von durchschnittlich 66 ml pro Jahr, welcher über in Studien an Gesunden erhobenen Werten (~15ml pro Jahr [102]) liegt. Da die RV-Werte in Proportion zu ihren Referenzwerten jedoch keine signifikante Veränderung vorweisen, scheint der signifikante Anstieg der absoluten Werte mit einer ebenso großen RV-Zunahme in der Referenzgruppe verbunden zu sein. Es handelt sich somit aus unserer Sicht um eine altersgemäße Zunahme des Residualvolumens infolge des Verlustes der elastischen Fähigkeiten der Lunge.

Wenngleich sich bei Patienten mit Leberzirrhose die spirometrischen Parameter infolge der OLT normalisieren, so scheinen die Patienten jedoch im Verlauf von einem beschleunigten Abfall von VC, FVC und FEV1 betroffen zu sein. Der Anstieg der Residualvolumina innerhalb des Beobachtungszeitraumes liegt innerhalb der altersgemäßen Veränderungen. Das bei einem Teil der Patienten erhöhte Residualvolumen befindet sich für die Gesamtgruppe noch im Normalbereich und zeigt einen Zusammenhang zu interstitiellen Lungenveränderungen, der auf das Vorliegen eines *small airways disease* hinweisen könnte.

5.2 Diffusionsparameter bei Langzeitlebertransplantierten

Störungen der Diffusionskapazität in Form einer TLCO oder einer KCO unter 80% des Referenzwertes waren bei den 5,6 Jahre nach Transplantation untersuchten Patienten bei 21% der Patienten nachzuweisen und waren ausschließlich milden Grades. Damit waren sie deutlich seltener und weniger stark ausgeprägt als in einer Erhebung an 40 Patienten 3 Jahre nach OLT, bei der bei beinahe 70% der Patienten eine Diffusionsstörung vorlag, darunter 25% der Patienten mit mäßigen bis schweren Diffusionsstörungen [4]. Auch in anderen Studien war zu einem früheren Zeitpunkt nach Lebertransplantation ein höherer Anteil an Patienten mit Diffusionsstörungen aufgetreten [3,6]. Diffusionsstörungen sind bereits vor OLT bei mehr als 50% der Kandidaten zur Lebertransplantation zu beobachten [3,5,6,103] und wurden als unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung beschrieben. Sie ließen sich nur bei einem Teil der Patienten durch das gleichzeitige Bestehen von restriktiven Veränderungen erklären [11,104]. Nach Lebertransplantation zeigte sich für die spirometrischen Parameter eine weitgehende Normalisierung, wogegen bei den Diffusionsparametern nach der OLT keine unmittelbare Besserung eintrat [3]. Bei mehr als ¼ der Patienten wurde sogar von einem Abfall der TLCO berichtet [3].

Die Verlaufsbeobachtung der 28 Patienten aus einer Gruppe von 40 Lebertransplantierten, welche bereits 3 Jahre nach OLT untersucht worden waren [4], zeigte 5,6 Jahre nach OLT einen tendenziell ansteigenden Verlauf für TLCO und einen signifikanten Anstieg für KCO. Der Mittelwert von KCO bewegte sich innerhalb dieser 2,6 Jahre aus dem mäßig pathologischen in den Normalbereich. Dieser ansteigenden Entwicklung (TLCO: +0,14 mmol/min/kPa pro Jahr) steht ein beim Gesunden mit dem Alterungsprozess einhergehender Abfall von KCO und TLCO (TLCO: ~ -0,165 mmol/min/kPa pro Jahr [105]) gegenüber [43,105-107]. Während in Studien an gesunden Probanden mit einem Abfall des FEV1 auch eine Reduktion der Diffusionskapazität einhergeht [105], zeigt hier TLCO trotz eines sogar gesteigerten FEV1-Abfalls bei diesen Patienten eine ansteigende Tendenz.

Obwohl der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu anderen Studien relativ kurz ist und von vorübergehenden Schwankungen der Diffusionskapazität überlagert sein kann, ist in dieser Studie überwiegend ein Anstieg der Diffusionsparameter festzuhalten. Dieser der normalen Entwicklung entgegengesetzte Kurs, kann als eine langsame Normalisierung der Diffusionskapazität interpretiert werden. Es wäre also denkbar, daß sich diese Patienten noch

5,6 Jahre nach OLT von einer bereits vor Transplantation eingeschränkten Diffusionskapazität regenerieren.

5.3 Pathomechanismus der Diffusionsstörung

Dies wirft die Frage nach dem Pathomechanismus der Diffusionsstörung auf, welcher eine derartige langsame Normalisierung der Diffusion erklären könnte.

Die Gasdiffusion wird hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt: den Zustand der alveolokapillaren Membran (D_m) und dem Blutvolumen im kapillaren Blutbett (Q_c) mit der darin enthaltenen Menge Hämoglobin, welches das CO bindet. Bei Diffusionsstörungen kann man folglich zwischen Membranveränderungen und Veränderungen des Kapillarovolumens unterscheiden.

An der alveolokapillaren Membran können quantitative und qualitative Veränderungen auftreten. Zu den quantitativen Einflüssen zählt die Größe der gesamten Membranoberfläche, die abhängig von der Größe der Patientenlunge ist und deren Einfluß im Krogh-Faktor dem sogenannten Diffusionskoeffizienten K_{CO} berücksichtigt wird. Weitere quantitative Veränderungen stellen der Verlust von Gasaustauschfläche ohne Veränderung des Lungenvolumens (durch Zerstörung der Alveolarstruktur beim Emphysem) und Vernarbung sowie kapillare Verengung mit daraus resultierender verringerter Diffusionsoberfläche (wie bei Lungenfibrose) dar. Qualitative Veränderungen des Membranfaktors betreffen hauptsächlich Änderungen der Dicke der Membran (bei fibrotischen Veränderungen) beziehungsweise Vergrößerungen der Diffusionsstrecke (durch ein Ödem der Alveolarwand bei Aszites oder Überwässerung [26]).

Der zweite die TLCO beeinflussende Faktor stellt das "Reservoir" dar, welches zu Verfügung steht, um das aus den Alveolen in das Gefäßsystem diffundierende Kohlenmonoxid zu binden. Er hängt von der Hämoglobinmenge in den Pulmonalkapillaren ab, welches sich aus dem pulmonalen kapillaren Blutvolumen Q_c und der Hämoglobin-Konzentration im Blut zusammensetzt. Das kapillare Blutvolumen wird von Körperhaltung, intrapulmonalem Druck (Valsalva-Manöver), Perfusionsstörungen der Lunge und dem Ausmaß der Rekrutierung von Pulmonalkapillaren beeinflusst [44,69].

Die von uns durchgeführte Bestimmung des Membranfaktors und des kapillaren Blutvolumens wurde bereits bei kardiologischen Patienten zur näheren Differenzierung von

Diffusionsstörungen angewendet. Die bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesene Verminderung des Membranfaktors deutete auf eine membranbedingte Ursache der Diffusionsstörung hin, einer verlängerten Diffusionsstrecke bei pulmonaler Stauung [74,108,109]. Dagegen zeigte sich bei herztransplantierten Patienten ein gegenüber Kandidaten zur Herztransplantation verringertes kapillares Blutvolumen als Ursache der hier festgestellten Diffusionseinschränkung [110]. Von Lebertransplantierten liegen keine derartigen Untersuchungen vor. Generell ist zu berücksichtigen, daß der für die Diffusionsstörung ursächliche Pathomechanismus für Patienten vor und nach Lebertransplantation sowie im Langzeitverlauf nach OLT unterschiedlich sein kann.

Unsere Ergebnisse weisen auf einen überwiegenden Einfluß des Membranfaktors auf die Reduktion der Diffusionskapazität hin: Zum einen besaßen alle Patienten mit Diffusionsstörungen ($TLCO < 80\%$) einen reduzierten Membranfaktor D_m , während das kapillare Blutvolumen nur bei 50% der Patienten mit Diffusionsstörung im pathologischen Bereich lag. Zum anderen war der Anteil des Membranwiderstandes am gesamten pulmonalen Transferwiderstand in der Gruppe der Patienten mit Diffusionsstörung signifikant höherer als in der Gruppe mit normaler Diffusionskapazität. Auch für die Gesamtgruppe der Transplantierten lag der Anteil des Membranwiderstandes am pulmonalen Gesamtwiderstand signifikant über 50%, während bei gesunden Probanden der Membranwiderstand nur 50% des Gesamtwiderstandes ausmacht [91]. Schließlich zeigten 75% der Patienten einen reduzierten Membranfaktor, wogegen ein vermindertes Kapillarvolumen nur bei 17% auftrat.

Diese Ergebnisse sprechen für eine Störung der CO-Diffusion auf der Ebene der alveolokapillaren Membran, wo die Erkrankung der Leber zu Ablagerungen oder zu einer Verdickung führen könnte [111,112]. Bei fast 1/3 postmortem untersuchter Patienten mit Leberzirrhose fanden sich Kapillarwandverdickungen [113]. Auch nach Lebertransplantation (im Median 30 Tage) fanden sich Verdickungen der Pulmonalgefäßwände, die vor allem die venöse Intima betrafen [114]. Wenn die Diffusionsstörung durch Ablagerungen in der alveolokapillaren Membran hervorgerufen würden, so wäre für deren Rückbildung auch eine längere Zeitspanne zu erwarten, als bei einer, durch ein Ödem hervorgerufenen Verdickung der Membran, wie sie bei hämodynamischen Veränderungen des Pulmonalkreislaufes oder pulmonalen Infekten auftreten können [26]. So ließe sich auch der entgegen dem altersgemäßen Verlauf gerichtete Anstieg der $TLCO$ und KCO als Rückbildung der Diffusionsstörung bei morphologisch veränderter Membran erklären.

Somit stehen unsere Daten im Widerspruch zu einem Modell, welches die reduzierte Diffusionskapazität durch eine verringerte Austauschfläche aufgrund einer inhomogenen Perfusion - hervorgerufen durch intrapulmonale Vasodilatationen - begründet. Durch das so hervorgerufene Ventilations-Perfusions-Mismatch mit Blutfluss durch intrapulmonale Shunts erklärt man sich die bei Leberzirrhose zum Teil zu beobachtende mangelhafte Oxygenierung des Blutes (hepatopulmonales Syndrom). Gegen die Bedeutung eines derartigen Mechanismus für die Entstehung von Diffusionsstörungen spricht jedoch auch die fehlende Verbesserung der Diffusion bei nach Transplantation zu beobachtender verbesserter Oxygenierung und reduziertem Shuntfluß [6,26].

Es werden weiterhin verschiedene toxische Einflüsse auf die Diffusionskapazität diskutiert. Gegen einen alkoholtoxischen Effekt spricht, das auch bei nicht-alkoholischer Leberzirrhose stark reduzierte Diffusionsparameter anzutreffen sind [115]. Auch scheint bei Lebertransplantierten das Rauchverhalten nicht der maßgebliche Einflußfaktor auf die Diffusionskapazität zu sein [5]. Bei den von uns untersuchten Patienten bestand dementsprechend kein signifikanter Unterschied der Diffusionskapazität zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Von Cyclosporin A ist auf Grund von Beobachtungen bei Herztransplantierten bekannt, daß es eine Erhöhung der Fibroblastenzahl und Kollagenproduktion hervorrufen und indirekt die Generation von glatten Muskelzellen induzieren kann. Dieser womöglich reversible Prozeß könnte an der Lunge zu einer Verdickung der Basalmembran und somit Diffusionsstörungen führen [49]. Es gibt in einzelne Studien an Herztransplantierten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von Cyclosporin A und Diffusionsstörungen [49], jedoch sind die Studien dazu bei Herztransplantierten widersprüchlich [49,116,117] und auch bei Nieren- oder Lebertransplantierten hat sich bisher kein solcher Zusammenhang nachweisen lassen [50]. Bei einer solchen Untersuchung wäre jedoch neben einem dosisabhängigen Effekt auch ein kumulativer schädigender Effekt zu berücksichtigen.

Bei den von uns untersuchten Lebertransplantierten zeigten die Diffusionsparameter von Patienten mit zurückliegender hCMV Infektion keine signifikante Abweichung vom Rest der Patienten. Gerade die hCMV Infektion spielt unter den bereits erwähnten pulmonalen Infekten als Ursache einer Diffusionsstörung eine besondere Rolle. So zeigten sich bei asymptomatischen Nierentransplantierten während einer aktiven hCMV-Infektion in Abwesenheit von radiologischen Zeichen und bei normalen Blutgaswerten erniedrigte KCO-

Werte [48]. Bei herztransplantierten Patienten fielen bei serologischem Nachweis einer stattgehabten hCMV-Infektion vermehrt TLCO- Reduktionen auf [117]. Eine beim Patienten vor Knochenmarkstransplantation bestehende Seropositivität für hCMV erwies sich als prognostischer Faktor für Einschränkungen der Diffusion nach Transplantation [118]. Der Einfluß von hCMV Infektionen auf den längerfristigen Verlauf von Diffusionsstörungen und die Bedeutung bei Lebertransplantierten wurde bisher nicht näher untersucht. Unsere Untersuchungen ergeben dahingehend keine neuen Hinweise.

In einer Untersuchung an Lebertransplantierten waren Diffusionsstörungen beobachtet worden, ohne daß sich in der HRCT interstitielle Veränderungen haben nachweisen lassen. Daher hatte man Veränderungen des pulmonalen Gefäßsystems als möglichen Pathomechanismus für die bestehenden Diffusionsstörungen angenommen [4]. Diffusionsstörungen ohne morphologisches Korrelat in der HRCT war auch bei Nierentransplantierten beobachtet worden. Hier hatte man niedriggradige Lungengefäßveränderungen zusammen mit einer Perfusionsminderung als Ursache der Diffusionsstörung angenommen [119]. Auch in unserer Untersuchung ging das Auftreten von Diffusionsstörungen nicht mit Lungenparenchymveränderungen in der HRCT einher. Da die Diffusionsstörungen nach unseren Ergebnissen vorwiegend auf Veränderungen der alveolokapillaren Membran zurückzuführen sind, nehmen wir an, daß sich das morphologische Korrelat derartiger Diffusionsstörungen, nicht in der HRCT abbilden läßt.

Die positiven Korrelationen zwischen TLCO und den spirometrischen Parametern verdeutlichen den bekannten Zusammenhang zwischen Lungenvolumen und der Diffusionskapazität: bei größerem Lungenvolumen steht eine größere Fläche für den Gasaustausch zu Verfügung. Erwartungsgemäß zeigte sich keine Korrelation zwischen dem volumenkorrigierten Diffusionskoeffizienten KCO und den spirometrischen Parametern. Wie bereits bekannt zeigten Männer eine höhere Diffusionskapazität als Frauen.

Zusammenfassend liegen bei den untersuchten Langzeitlebertransplantierten nur wenige und leichtgradige Diffusionsstörungen vor. Es zeigt sich ein Anstieg der Diffusionsparameter gegenüber den 2,6 Jahren zuvor erhobenen Werten, der für KCO Signifikanz erreichte und den Mittelwert von KCO so aus dem mäßig pathologischen Bereich in den Normalbereich anhob. Diese Entwicklung steht der altersabhängigen Reduktion der Diffusionskapazität entgegen und könnte als Regeneration eines bei Kandidaten zur Lebertransplantation zu beobachtenden

Diffusionsdefizites angesehen werden. Der zugrunde liegende Pathomechanismus beruht nach unserer Ansicht auf einer Störung der alveolokapillaren Membran, was die verzögerte Rückbildung der Diffusionsstörungen erklären könnte. Die HR-Computertomographie zeigte keine Läsionen, welche die Membranveränderungen erklären könnten. Wodurch derartige Membranveränderungen bedingt sind, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

5.4 Kardiopulmonale Belastbarkeit

Die kardiopulmonale Belastbarkeit gilt als ein Bestandteil von Lebensqualität [120]. Sie wird unter anderem anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO_2max) beurteilt. In Abwesenheit echokardiographisch nachweisbarer Ursachen war VO_2max signifikant vermindert und lag bei 41% der lebertransplantierten Patienten im pathologischen Bereich.

Die hier untersuchten Lebertransplantierten erreichten jedoch mit einem Mittelwert von 83% der Referenzwerte eine gute Belastbarkeit im Vergleich zu Herztransplantierten, die durchschnittlich 60-70% der Belastungskapazität von Normalpersonen erreichen [58,121]. Sie zeigten höhere Belastbarkeiten als Nierentransplantierte (55- 60% der Norm [122]), als Herz-Lungen-, Doppellungen- und Einzellungentransplantierte (40-60% der Norm [123,124]) sowie als lebertransplantierte Patienten anderer Studien in kürzerem zeitlichen Intervall nach OLT [85,125]. Ein besserer körperlicher Status zum Zeitpunkt der Transplantation, der sich auch durch die Selektion der Langzeitüberlebenden in dieser Studie ergibt, könnte dies erklären. Eine Verbesserung der physischen Belastbarkeit abhängig von der Zeit seit Transplantation oder einhergehend mit der Reduktion von Immunsuppressiva wären ebenso als Erklärung denkbar. Eine entsprechende Korrelation von VO_2max zur Zeit nach OLT bestand nicht. Die zeitlichen Intervalle nach Transplantation unterschieden sich bei den untersuchten Patienten allerdings auch nur wenig.

Die vom Patienten nicht beeinflussbare anaerobe Schwelle VO_2AT war gegenüber den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten nicht reduziert. Da jedoch bei Patienten mit reduzierter Belastbarkeit die anaerobe Schwelle signifikant niedriger lag als bei Patienten mit normaler Belastbarkeit, und beinahe die Hälfte der Patienten mit reduzierter VO_2max auch eine verminderte anaerobe Schwelle aufwiesen, scheint ein vorzeitiges Einsetzen eines anaeroben Stoffwechsels zumindest bei einem Teil der Patienten mit eingeschränkter Belastbarkeit von Bedeutung zu sein. Die Adaptationsmechanismen, welche beim Gesunden bei zunehmender Belastung zu einer erhöhten Ventilation, einem erhöhten Herzminutenvolumen und einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der Skelettmuskulatur führen, scheinen bei diesen Patienten unzureichend abzulaufen, so daß vorzeitig ein anaerober Stoffwechsel mit vermehrtem Anfall von Laktat, Ansäuerung des Blutes, Stimulation des Atemzentrums und konsekutiver Zunahme der Ventilation eintritt.

Wenn die Adaptationsmechanismen erschöpft sind, kommt es zum vorzeitigen Belastungsabbruch.

In der Gruppe der hier untersuchten Lebertransplantierten mit reduzierter kardiopulmonaler Belastbarkeit bestand eine gegenüber den übrigen Patienten signifikant niedrigere maximale Herzfrequenz unter Belastung. Dies kann als Ausdruck einer verminderten Anpassungsfähigkeit des Herzens interpretiert werden. Durch ein auf diese Weise vermindertes Herzminutenvolumen ließe sich eine periphere O₂-Unterversorgung und ein vorzeitiges Eintreten einer anaeroben Stoffwechsellaage erklären.

Dementsprechend ist von Patienten mit Leberzirrhose eine reduzierte kardiopulmonale Belastbarkeit bekannt [53-55,126], welche zum Teil auf eine nicht adäquate Steigerung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens unter Belastung zurückzuführen ist [54,127]. Man beobachtet bei diesen Patienten ein vermindertes ventrikuläres Ansprechen des Herzens auf physiologischen oder pharmakologischen Streß, welches unabhängig vom Alkoholkonsum zu sein scheint [54,128,129]. Eine derartig gestörte Anpassungsreaktion könnte abhängig vom Pathomechanismus auch nach Transplantation fortbestehen. Als Pathomechanismus der myokardialen Dysfunktion bei Leberzirrhose wurden neben einer reduzierten Signaltransduktion der myokardialen β -adrenergen Rezeptoren und reduzierter G-Protein-Expression auch Veränderungen der Membranzusammensetzung, gesteigerte Produktion von vasoaktiven Substanzen in der zirrhotischen Leber, gestörte Katecholaminausschüttung bei Belastung und ein aufgrund der hepatozellulären Insuffizienz vermehrtes Einschwemmen toxischer, aus dem Darm resorbierter Substanzen postuliert [54,128-130]. Über die Reversibilität derartiger Prozesse liegen bisher wenige Erkenntnisse vor. Von der bei Patienten mit Leberzirrhose auftretenden hyperdynamen Blutzirkulation in Ruhe (Herzminutenvolumen \uparrow) ist allerdings bekannt, daß sie nach Lebertransplantation rückbildungsfähig ist [25,129].

Muskuläre Faktoren spielen bei der Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit eine weitere Rolle. Verschiedene Untersuchungen an Lebertransplantierten haben auf einen Einfluß der Skelettmuskulatur auf die Belastbarkeit hingewiesen [85,125]. Bereits Patienten mit Leberzirrhose weisen eine Unterernährung mit vom Stadium der Zirrhose abhängigen Verlust der Skelettmuskulatur oder -muskelkraft auf [14,18,56,57,125,126,131,132]. Diesen erklärt man sich durch Malnutrition [76,133], Muskelaufbrauch bei gesteigertem

Proteinkatabolismus und erhöhtem Energiegrundumsatz [37,134-136] sowie bei einem Teil der Patienten als Folge des Alkoholmißbrauchs [137,138]. Daneben wurden Störungen der ATP-Bereitstellung im Muskel bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet [139].

Nach Transplantation ist zunächst eine Abnahme der Körpermasse zu beobachten, die vorwiegend auf einen weiteren Verlust von Gesamtmuskelmasse zurückzuführen ist [131,140]. Als Risikofaktor dafür gelten Ausprägung der Proteinstoffwechselstörung vor Transplantation, Dauer der Hospitalisierung und kumulative Steroiddosis [141]. Die später auftretende Gewichtszunahme erfolgt überwiegend durch Vermehrung der Fettmasse [131,134,135,140,142]. Die Gesamtmuskelmasse zeigte in einer Studie nach einem initialen Abfall nach OLT zwar wieder einen leichten Anstieg, blieb aber nach einem Jahr noch hinter den Werten von vor der OLT zurück [134] und war in einer anderen Gruppe von Lebertransplantierten noch nach 5 Jahren auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie bei Patienten mit Leberzirrhose [142]. Während sich der Ruheenergieumsatz nach Lebertransplantation normalisiert [134,142-144], bleibt der Proteinumsatz auch nach einem Jahr nach OLT noch höher als beim gesunden Probanden [135]. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, daß für die fehlende Ausbelastung der lebertransplantierten Patienten eine muskuläre Dekonditionierung maßgeblich verantwortlich ist, die neben einem veränderten Proteinmetabolismus auch einen Trainingsmangel zur Ursache hat.

Bei diesen Untersuchungen blieb jedoch der Einfluß der Atemmuskulatur unberücksichtigt. Lediglich eine Studie zeigte, daß 1 Jahr nach OLT die Atemmuskulatur noch deutlich reduziert war [134].

Die Messung der inspiratorischen Drücke ermöglicht auf einfache und nichtinvasive Weise die Beurteilung der Gesamtfunktion der Atempumpe. Störungen in der Kette der Funktionseinheiten der Atempumpe - von Gehirn über zentrale und periphere Nerven, knöchernen Thorax und Atemmuskulatur – führen auf ihrer gemeinsamen Endstrecke zu einer Änderung der inspiratorischen Drücke [76].

Der maximale Inspirationsdruck P_{Imax} ist, weil bei der Messung kein Gasfluß stattfindet, unabhängig von Atemwiderstand (Resistance) und Lungendehnbarkeit (Compliance) und gilt daher als verlässlicher Parameter zur Bestimmung der maximalen Kraft der Inspirationsmuskeln [76,77]. Auch elastische Kräfte der Lunge können bei seiner Bestimmung vernachlässigt werden, da sie im Bereich zwischen FRC und RV nur ca. 5% zum Druckaufbau beitragen [76,77,145,146].

Unsere Ergebnisse zeigen bei 28% der lebertransplantierten Patienten einen reduzierten maximalen Inspirationsdruck. Aufgrund der bekannten gestörten Körperzusammensetzung der Lebertransplantierten ist eine mit dem Mangel an Gesamtmuskelmasse einhergehende Verminderung der Atemmuskulatur die wahrscheinlichste Ursache für diese signifikant reduzierte Kraftentwicklung. Eine bereits vor Transplantation zu beobachtende Verminderung der inspiratorischen und expiratorischen Drücke [5] sowie die durch Immunsuppressiva hinzutretenden schädigenden Faktoren [60,147,148] unterstützen diese Annahme. Die positive Korrelation zwischen P_Imax und den expiratorischen Lungenfunktionsparametern FEV₁ und FVC bei den von uns untersuchten Patienten deutet darauf hin, daß neben der inspiratorischen auch die expiratorische Funktion von der Störung der Kraftentwicklung beeinträchtigt ist. Die Korrelation von P_Imax mit VC und TLC geht mit den von Gesunden bekannten Beobachtungen einher [80].

Als weitere Ursachen für den reduzierten Inspirationsdruck kommen auch neurale Störungen, eine fehlerhafte Koppelung von Atemmuskulatur und Thoraxskelett, eine behinderte Übertragung von Inspirationskraft in Atemwegsdruck bei Lungenüberblähung (durch Verkürzung der Inspirationsmuskeln) oder Zwerchfellabflachung in Frage [76]. Eine fehlerhafte Koppelung von Atemmuskulatur und Thoraxskelett wäre im Rahmen von Rippenfrakturen zu erwarten, für die Lebertransplantierte wegen des gehäufteten Auftretens einer Osteoporose ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen [140]. Dafür ergab sich jedoch bei den hier untersuchten Patienten kein Anhalt. Eine Hyperinflation der Lunge als Ursache einer reduzierten inspiratorischen Kraft (durch verminderte Vorspannung der Atemmuskulatur wie bei Patienten mit COLD [76]) ist unwahrscheinlich, da zwischen P_Imax und dem Residualvolumen keine Korrelation bestand. Auch auf Läsionen des M.diaphragmaticus oder N.phrenicus als Operationsfolge [149], die in der Regel vorübergehend sind, gab es keinen Hinweis.

Bei der Untersuchung der inspiratorischen Drücke fiel eine signifikante Steigerung des Atemantriebes P_{0.1} auf. P_{0.1} repräsentiert den Kraftaufwand während eines Atemzuges bei Ruheatmung [76-78]. Die Steigerung des Atemantriebs ist ein in der Regel unter Belastung einsetzender Kompensationsmechanismus, welcher hier bereits in Ruhe hinzugezogen wird. Demnach mußten die Patienten, deren maximaler Inspirationsdruck ohnehin schon eingeschränkt ist (P_Imax↓), bereits in Ruheatmung eine im Vergleich zum Gesunden höhere Kraft (P_{0.1} bzw. P_{0.1}/P_{0.1}max) aufbringen, um den Gasaustausch aufrecht zu erhalten.

Betrachtet man nun die Korrelationen zwischen der inspiratorischen Kraftentwicklung und den Parametern der Belastungsuntersuchung, so fiel bei Patienten mit reduziertem P_Imax eine im Vergleich zu den übrigen Patienten unterschiedliche Anpassungsreaktion auf: Sie zeigten unter Belastung eine höhere Atemfrequenz und ein kleineres Atemzugvolumen. Das unter Belastung erreichte maximale Minutenvolumen war ebenfalls geringer. Da bei einer derartig veränderten Anpassungsreaktion vermehrt Totraum ventiliert wird, steht entsprechend weniger Volumen für den Gasaustausch zu Verfügung und es kommt, wie bei den hier untersuchten Patienten mit reduzierter P_Imax, zu einer verminderten Atemeffizienz. Das heißt, daß diese Patienten im Vergleich zu Patienten mit normaler P_Imax bei gleicher Ventilation nur eine kleinere Menge CO₂ über die Lunge abatmen können ($V_E/V_{CO_2} \uparrow$). Dadurch ist die ventilatorische Kompensation bei anaerobem Stoffwechsel bei diesen Patienten beeinträchtigt. Diese veränderte Anpassungsreaktion war insbesondere bei den lebertransplantierten Frauen anzutreffen, welche eine im Vergleich zu Männern niedrigere P_Imax aufbrachten.

Unsere Ergebnisse unterstreichen den Einfluß der verminderten inspiratorischen Kraftentwicklung auf die verminderte Atemeffizienz bei Lebertransplantierten. Patienten mit reduzierter Atemeffizienz zeigten wiederum eine verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit. Ein direkter Einfluß von P_Imax auf die kardiopulmonale Belastbarkeit ließ sich allerdings nicht nachweisen. Grund dafür kann sein, daß die kardiopulmonale Belastbarkeit durch sehr viele Faktoren beeinflusst wird und so der Einfluß eines einzelnen Faktors wie inspiratorischer Kraft in den Hintergrund tritt. Jede Störung in der Kette des Sauerstofftransports von der Luft in die Lunge, über die alveolokapillare Membran in den Erythrozyten, über die Blutbahn in den Muskel, in das Mitochondrium trägt zu einer Reduktion der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei.

Untersuchungen an Lungentransplantierten ergaben eine eingeschränkte Skelettmuskelfunktion als Ursache für die verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit [150]. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erwies sich dagegen die Reduktion der inspiratorischen Kraft mit einer verminderten Atemeffizienz als maßgeblicher Einflußfaktor auf die Belastbarkeit [108,151]. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte eine mit Reduktion der Skelettmuskulatur einhergehende Verminderung der Belastbarkeit beobachtet werden [53,56,57,126]. Durch ein nach der Transplantation durchgeführtes Trainingsprogramm

konnte bei den Patienten die Skelettmuskelkraft sowie die kardiopulmonale Belastbarkeit signifikant gesteigert werden. Dabei bestand ein Zusammenhang zwischen der Kraft einzelner Muskelgruppen und VO₂max [125]. Dies läßt vermuten, daß der Skelettmuskelstatus einen Einfluß auf die Belastbarkeit ausübt. Die bereits erwähnte signifikant reduzierte Herzfrequenz unter Belastung bei Patienten mit eingeschränkter Belastbarkeit in dieser Studie kann letztlich auch Folge einer mangelnden Ausbelastung bei muskulärer Dekonditionierung durch Trainingsmangel sein.

Bei einer anderen Untersuchung zeigte sich ein Jahr nach Lebertransplantation trotz Zunahme der Skelettmuskelkraft noch ein deutliches Defizit der Atemmuskulatur [134]. Es ist davon auszugehen, daß Skelettmuskulatur und Atemmuskulatur nicht in gleichem Maße oder mit unterschiedlicher Geschwindigkeit regenerieren. Dabei liefern unsere Daten Hinweise für eine Beeinträchtigung der Belastbarkeit infolge einer durch die verminderte inspiratorische Kraft beeinträchtigten Atemeffizienz, welche noch 5 Jahre nach Transplantation festzustellen ist. Untersuchungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit von Lebertransplantierten, bei denen der Einfluß der Atemmuskulatur mit dem der Skelettmuskulatur verglichen werden, liegen bisher jedoch nicht vor. Es wäre für Umgang mit den Patienten nach Lebertransplantation von Bedeutung zu wissen, inwiefern sich durch gezieltes Atemmuskeltraining eine Verbesserung der Atemeffizienz und eine weitere Steigerung der kardiopulmonalen Belastbarkeit erzielen ließe.

Weiterhin zeigte sich bei den von uns untersuchten Lebertransplantierten eine mit dem Ausmaß der Übergewichtigkeit (BMI) zunehmende Einschränkung der Belastbarkeit. Eine solche Belastungsintoleranz ist bereits bei gesunden Übergewichtigen anzutreffen. Sie wird auf eine im Vergleich zu Normalgewichtigen weniger effiziente Herzarbeit zurückgeführt, welche zu einer O₂-Unterversorgung der aktiven Muskeln führen könnte [152]. 71% der Transplantierten in unserer Untersuchung waren übergewichtig, dieser Anteil entspricht dem anderer Veröffentlichungen [153]. Das Bestehen von Adipositas beim Lebertransplantierten ist gegenüber dem Gesunden von um so größerer Bedeutung, da die Übergewichtigkeit vor allem auf einer Zunahme des Körperfettes bei reduziertem Muskelanteil beruht [140,142].

Bei Adipösen muß außerdem eine gegenüber Normalpersonen 8-fach höhere Atemarbeit an der Brustwand geleistet werden [154,155]. Adipositas hatte bei unserer Untersuchung keinen Einfluß auf die inspiratorischen Drücke. In der Literatur finden sich hierzu widersprüchliche

Angaben: Während manche Studien bei Adipösen eine verminderte Atemmuskulatur mit gesteigertem Atemantrieb beschreiben [154,155], stellten andere Untersuchungen bei Adipösen erhöhte P_Imax-Werte fest [80]. Die Einnahme von Immunsuppressiva scheint dabei eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen. Es zeigte sich nicht nur ein Einfluß von immunsuppressiven Medikamenten auf das Auftreten von Adipositas [156-160], es wurde auch beobachtet, daß Steroide zu Schwäche und Abnahme von Skelett- und Atemmuskulatur führen [60,147,148]. Bei Herztransplantierten zeigte sich bei Patienten unter Kortikoid-Erhaltungstherapie eine niedrigere Belastbarkeit als bei Patienten, die keiner dauerhaften Kortikoidmedikation bedurften [58]. Außerdem beeinträchtigte Cyclosporin A im Tierversuch die mitochondriale Atmung der Skelettmuskulatur von Ratten [59,161]. Auch die Wirkung von körperlichem Training auf den aeroben Stoffwechsel soll unter immunsuppressiver Therapie vermindert sein [162]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung einer Optimierung und individuellen Gestaltung der immunsuppressiven Therapie bei Lebertransplantierten.

Die Korrelation von Diffusionskapazität TLCO und Atemeffizienz (gemessen an der Steigung V_E/VCO_2) zeigt, daß Lebertransplantierte mit reduzierter Diffusionskapazität eine ineffizientere Atmung betreiben. Das heißt, daß diesen Patienten im Vergleich zu Patienten mit normaler Diffusionskapazität bei gleich großer Ventilation nur eine niedrigere CO₂-Abgabe möglich war. Dies könnte bedeuten, daß die Atemeffizienz durch den bei Lebertransplantierten zu beobachtenden gestörten Gasaustausch in der Lunge beeinträchtigt wird. Dm bzw. Qc zeigten entsprechende Korrelationen zur Steigung V_E/VCO_2 . Es wäre jedoch ebenso denkbar, daß die Korrelation zwischen Diffusionskapazität und Steigung V_E/VCO_2 Folge einer Verkettung von Wechselbeziehungen besteht: Gemeinsames Bindeglied stellt der maximale Inspirationsdruck P_Imax dar, welcher sowohl mit der Atemeffizienz als auch mit den Lungenvolumina und der vom Lungenvolumen abhängigen Diffusionskapazität TLCO korreliert. Für diese These spricht die fehlende Korrelation zwischen Steigung V_E/VCO_2 und dem Diffusionskoeffizienten KCO, welcher vom Lungenvolumen unabhängig ist. Es sollte dabei jedoch bedacht werden, daß hier lediglich Diffusionskapazitäten in Ruhe bestimmt wurden. Die Diffusionsparameter können sich unter Belastung jedoch auch verändern [163].

In Abbildung 27 werden die durch unsere Untersuchungen ermittelten Einflußfaktoren auf Diffusionskapazität und kardiopulmonale Belastbarkeit in einem hypothetischen Modell zusammengefaßt: Durch die reduzierte Atemmuskulatur werden bei den spirometrischen Untersuchungen geringere Volumina erreicht (rechter Arm des Modells). Da TLCO von der am Gasaustausch beteiligten Diffusionsfläche abhängt, geht mit größeren Lungenvolumina eine größere Diffusionskapazität einher, die Abwesenheit von Lungengerüsterkrankungen vorausgesetzt. So erklärt sich die Verkettung von Atemmuskulatur, spirometrischen Parametern und TLCO. Weiterhin spielt bei der Beeinträchtigung der Diffusionskapazität bei Langzeitlebertransplantierten der verminderte Membranfaktor und in geringerem Maß auch ein reduziertes pulmonales Kapillarovolumen eine Rolle. Die Bedeutung weiterer, die Diffusionskapazität beeinflussender Faktoren wie Tageszeit, körperlicher Belastung, Körperposition und Gesundheitszustand [40-44] bei Lebertransplantierten ist nicht bekannt.

Aufgrund der Schwäche der Atemmuskulatur wird bei Belastung, um eine ausreichende Ventilation aufrecht zu halten, ein geringeres Atemzugvolumen bei gesteigerter Atemfrequenz ventiliert (linker Arm des Modells). Dadurch entsteht eine erhöhte Totraumventilation. Der Anteil der ventilierten Luft, die am Gasaustausch teilnimmt ist geringer und es kann bei identischer Ventilation nur ein kleinerer Teil CO_2 abgeatmet werden. Die Atmung wird damit weniger effizient (Steigung $V_E/V\text{CO}_2 \uparrow$). Davon ist auch die kardiopulmonale Belastbarkeit beeinflusst. Weiterhin kann aus dem Zusammenhang zwischen BMI und VO_2max ein Einfluß von Körperproportion und Körperzusammensetzung auf die Belastbarkeit angenommen werden. Auch eine eingeschränkte Frequenzsteigerung unter Belastung könnte zur Belastungsbegrenzung bei Lebertransplantierten beitragen.

Ob Diffusionskapazität und kardiopulmonale Belastbarkeit in direktem Zusammenhang stehen, oder das Vorliegen der Korrelation zwischen TLCO und Steigung $V_E/V\text{CO}_2$ allein Folge einer gemeinsamen Abhängigkeit beider Parameter von P_{Imax} ist, bleibt ungeklärt.

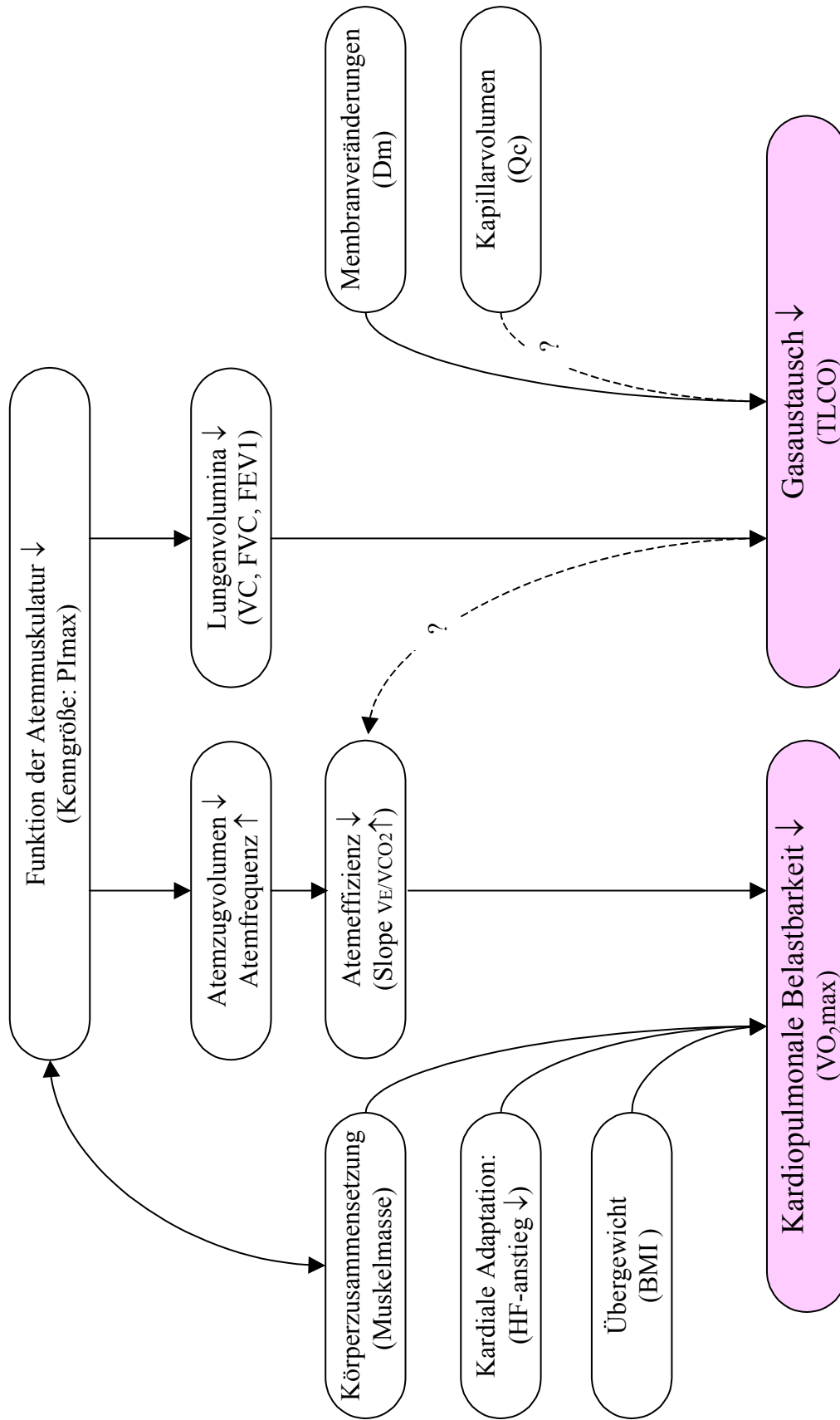


Abbildung 27:

Hypothetisches Modell der Prozesse, die an der Beeinträchtigung des Gasaustausches und der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei Lebertransplantationen beteiligt sind.

6 Zusammenfassung

An einer Gruppe von 38 Lebertransplantierten wurden im Mittel 5,6 Jahre nach OLT statische und dynamische Lungenvolumina sowie Diffusionsparameter bestimmt, um die Häufigkeit des Auftretens pathologischer Veränderung zu untersuchen und mit Werten zu vergleichen, die 2,6 Jahre zuvor an einer Subgruppe von 28 Patienten erhoben wurden.

Zur weiteren Charakterisierung des bei Lebertransplantierten zu beobachtenden Diffusionsdefizits wurden Membranfaktor und kapillares Blutvolumen als Komponenten der Diffusionskapazität gemessen. Ferner wurde der potentielle Einfluß von kardialer Funktion, spirometrischen Parametern, pulmonaler Diffusion, Lungengerüstveränderungen und Veränderungen der inspiratorischen Drücke auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ermittelt.

Die Mehrzahl der Patienten wiesen eine regelrechte spirometrische Lungenfunktion auf. Obstruktive oder restriktive Veränderungen lagen nicht vor. Als unerwarteter interessanter Befund ist der beschleunigte Abfall der muskelabhängigen spirometrischen Parameter VC, FVC und FEV1 in der Verlaufsuntersuchung zu erwähnen, welcher nicht durch altersentsprechende Veränderung zu erklären ist. Als mögliche Ursache sind eine Abnahme der Muskulatur sowie der Einfluß von immunsuppressiven Medikamenten zu diskutieren.

Bei 21 % der Patienten bestand eine pathologisch eingeschränkte Diffusionskapazität, die durchschnittlich 92% der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte betrug. Sie war - in Abwesenheit interstitieller Lungenveränderungen- wesentlich seltener anzutreffen und geringer ausgeprägt, als auf Grund von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zu einem früheren postransplantären Zeitpunkt zu erwarten war. Ein Grund hierfür kann die bestehende Selektion von Langzeittransplantierten in dieser Studie sein. Eine allmähliche Regeneration der Diffusionskapazität im Verlauf nach OLT wäre ebenso denkbar. Dafür spricht, daß in der Subgruppe der im Verlauf beobachteten Patienten ein Anstieg der Diffusionskapazität TLCO und des Diffusionskoeffizienten KCO zu verzeichnen war, der dem sonst mit dem Alter einhergehenden Abfall von TLCO und KCO entgegengerichtet war.

Somit könnte dem Anstieg der Diffusionskapazität ein allmählicher Reparationsprozess zugrunde liegen. In guter Übereinstimmung damit zeigte die Verminderung des Membranfaktors einen größeren Einfluß auf die Verminderung der Lungendiffusion als die Veränderungen des Kapillarovolumens.

41% der Patienten besaßen eine eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit. Zu einem früheren Zeitpunkt nach OLT sind demgegenüber stärkere Beeinträchtigungen der Belastbarkeit beschrieben, so daß hier möglicherweise ein Erholungseffekt zugrunde liegt. Im Vergleich zu publizierten Daten ist die Belastungskapazität der Langzeitlebertransplantierten ebenfalls höher als bei andersartig Transplantierten.

Als mögliche Ursachen für die Belastungseinschränkung fanden sich bei unseren Patienten Übergewichtigkeit (bei 71% der Patienten), eine kardiale Adaptationsstörung –womöglich in Folge von Trainingsmangel- und insbesondere eine eingeschränkte Atemeffizienz. Die Atemeffizienz kann zum einen durch die reduzierte Diffusionskapazität beeinträchtigt sein, zum anderen ist sie assoziiert mit einer reduzierten inspiratorischen Kraft (signifikant verminderte maximale Verschlußdrücke), einem verminderten Atemzugvolumen und einer dann gesteigerten Atemfrequenz.

Der Einfluß der inspiratorischen Kraft auf die Beeinträchtigung der Atemeffizienz wird noch verschärft durch die gleichzeitig bestehende Erhöhung des Atemantriebs bei Ruheatmung, erkennbar an den signifikant gesteigerten Verschlußdrücken in Ruhe. Somit sind die funktionellen Reserven des Atemsystems beim Lebertransplantierten deutlich limitiert.

Die Studie liefert wesentliche Hinweise auf die Häufigkeit, den Verlauf und den Pathomechanismus der bei Lebertransplantierten zu beobachtenden Diffusionsstörungen. Die Klärung, durch welche Mechanismen es zu den Membranveränderungen kommt, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Die Erkenntnisse über die Belastbarkeit und die Einflüsse von verminderter Muskelmasse, gesteigerter Fettmasse sowie eingeschränkter inspiratorischer Kraft unterstreichen die Bedeutung der rehabilitativen physiotherapeutischen Maßnahmen bei Lebertransplantierten.

7 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Pressemitteilung vom 30.1.2001.
2. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organspende und Transplantation in Deutschland 1999, ISBN-Nr.3-9803248-9-3
3. Krowka MJ, Dickson ER et al.: A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation, *Chest* 1992; 102: pp.1161-1166.
4. Ewert R, Mutze S et al.: High prevalence of pulmonary diffusion abnormalities without interstitial changes in long-term survivors of liver transplantation, *Transpl. Int.* 1999; 12: pp.222-228.
5. Hourani JM, Bellamy PE et al.: Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity, *Am. J Med.* 1991; 90: pp.693-700.
6. Battaglia SE, Pretto JJ et al.: Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation [see comments], *Hepatology* 1997; 25: pp.1228-1232.
7. Knoop M, Bechstein WO et al.: Clinical significance of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation, *Transpl. Int.* 1996; 9(Suppl 1): pp.S115-119.
8. Philit F, Wiesendanger T et al.: Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation, *Respiration* 1997; 64: pp.173-175.
9. Scott V, Miro A et al.: Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation, *Transplant. Proc.* 1993; 25: pp.1787-1788.
10. Thorens JB, Junod AF. Hypoxaemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a diffusion-perfusion defect, *Eur Respir. J* 1992; 5: pp.754-756.
11. Chao Y, Wang SS et al.: Effect of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with cirrhosis and tense ascites, *J Hepatol.* 1994; 20: pp.101-105.
12. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation, *Mayo Clin. Proc.* 1985; 60: pp.407-418.
13. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part 1, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: pp.1386-1405.
14. DiCecco SR, Wieners RH et al.: Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation., *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: pp.95-102.

-
- 15.Dantzker DR. The influence of cardiovascular function on gas exchange, Clin. Chest Med. 1983; 4: pp.149-159.
 - 16.Lotterer E, Fleig WE. Das hepatopulmonale Syndrom [hepatopulmonary syndrome], Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1997; 86: pp.104-108.
 - 17.Hopkins WE, Waggoner AD et al.: Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease, Am. J Cardiol. 1992; 70: pp.516-519.
 - 18.Jensen DM, Pothamsetty S et al.: Clinical manifestation of cirrhotic patients with intrapulmonary shunts, Gastroenterology 1994; 106(Nr.4 Part 2): pp.A912.
 - 19.Naeije R, Melot C et al.: Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis, Sem. Resp. Med. 1985; 7: pp.164-179.
 - 20.Rodriguez Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia, Baillieres. Clin. Gastroenterol. 1997; 11: pp.387-406.
 - 21.Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome [see comments], Ann. Intern. Med. 1995; 122: pp.521-529.
 - 22.Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas [editorial; comment], Hepatology 1997; 25: pp.1282-1284.
 - 23.Rubin ED, Horn B et al.: Detection, quantification and pathophysiology of lung "spiders", Trans. Assoc. Am. Physicians 1975; 88: pp.202-215.
 - 24.Rubin ED, Laman D et al.: Platypnea related to orthodeoxea caused by true vascular lung shunts, N. Engl. J Med. 1976; 294: pp.941-943.
 - 25.Eriksson LS, Soderman C et al.: Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome, Hepatology 1990; 12: pp.1350-1357.
 - 26.Ruff F, Hughes JM et al.: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis, J Clin. Invest. 1971; 50: pp.2403-2413.
 - 27.Hamilton G, Phing RC et al.: The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein, Hepatology 1982; 2: pp.236-242.
 - 28.Shijo H, Sasaki H et al.: Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia, Chest 1991; 99: pp.1027-1029.
 - 29.Bruix J, Bosch J et al.: Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver, Gastroenterology 1985; 88: pp.430-435.

-
- 30.Ebeid AM, Escourrou J et al.: Hepatic inactivation of vasoactive intestinal peptide in man and dog, *Ann. Chir.* 1978: 188: pp.28-33.
 - 31.Henriksen JH, Staun-Olsen P et al.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: arteriovenous extraction in different vascular beds, *Scand. J Gastroenterol.* 1980: 15: pp.787-792.
 - 32.Hörtnagl H, Singer EA et al.: Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma, *Lancet* 1984: 1: pp.480-483.
 - 33.Claria J, Jimenez W et al.: Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide, *Hepatology* 1992: 15: pp.343-349.
 - 34.Pizcueta P, Pique JM et al.: Modulation of hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition, *Gastroenterology* 1992: 103: pp.1909-1915.
 - 35.Sieber CC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in cirrhotic rats, *Gastroenterology* 1993: 104: pp.1750-1754.
 - 36.Gines P, Jimenez W et al.: Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction, *Hepatology* 1988: 8: pp.636-642.
 - 37.Caramelo C, Fernandez-Gallardo S et al.: Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients with cirrhosis of the liver, *Eur J Clin. Invest.* 1987: 17: pp.7-11.
 - 38.Henriksen H, Ring-Larsen H et al.: Circulating noradrenaline and central haemodynamics in patients with cirrhosis, *Scand. J Gastroenterol.* 1985: 20: pp.1185-1190.
 - 39.Bates D. *Respiratory Funktion Disease*. 3rd edition. WB Saunders Company. Philadelphia 1989
 - 40.Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981: 123: pp.185-189.
 - 41.Jaeger MasterLab. *Gebrauchsanleitung Teil I und II*, Jaeger GmbH Würzburg 2000
Version 3.3
 - 42.Grippi MA. *Pulmonary Pathophysiology*, Lippincott's Pathophysiology Series. J. B. Lippincott Company 1995
 - 43.Chang SC, Chang HI et al.: Effects of Body Position and Age on Membrane Diffusing Capacity and Pulmonary Capillary Blood Volume, *Chest* 1992: 102: pp.139-142.
 - 44.Stam H, Kreuzer FJA et al.: Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components, *J Appl. Physiol.* 1991: 71: pp.1477-1488.

-
- 45.Jensen WA, Rose RM et al.: Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation, Transplantation 1986: 42: pp.484-490.
 - 46.Afessa B, Gay PC et al.: Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation, Mayo Clin. Proc. 1993: 68: pp.427-434.
 - 47.Barkholt L, Ericzon BG et al.: Infections in human liver recipients: different patterns early and late after transplantation, Transpl. Int. 1993: 6: pp.77-84.
 - 48.von Son WJ, Peset R et al.: Cytomegalovirus infection after renal transplant recipients, Transplantation 1987: 44: pp.149-150.
 - 49.Groen H.M, Bogaard JM et al.: Diffusion Capacity in Heart Transplant Recipients, Chest 1992: 102: pp.456-460.
 - 50.Morales P, Cremades MJ et al.: Effect of cyclosporin on lung diffusing capacity in renal transplant patients, Transpl. Int. 1995: 8: pp.481-484.
 - 51.Stoller JK, Moodie D et al.: Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation [see comments], Hepatology 1990: 11: pp.54-58.
 - 52.Ikeda S, Sera Y et al.: Resolution of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children with a transplanted liver, Transpl. Int. 1996: 9: pp.596-599.
 - 53.Campillo B, Fouet P et al.: Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment, J Hepatol. 1990: 10: pp.163-167.
 - 54.Grose RD, Nolan J et al.: Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis [see comments], J Hepatol. 1995: 22: pp.326-332.
 - 55.Epstein SK, Ciubotaru RL et al.: Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis, Dig. Dis. Sci. 1998: 43: pp.1701-1707.
 - 56.Tarter RE, Panzak G et al.: Isokinetic muscle strength and its association with neuropsychological capacity in cirrhotic alcoholics, Alcohol Clin. Exp. Res. 1997: 21: pp.1-6.
 - 57.Andersen H, Borre M et al.: Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy, Hepatology 1998: 27: pp.1200-1206.
 - 58.Renlund DG, Taylor DO et al.: Exercise capacity after heart transplantation: influence of donor and recipient characteristics, J Heart Lung Transplant. 1996: 15(1): pp.16-24.

-
- 59.Mercier JG, Hokanson JF et al.: Effects of cyclosporine A on skeletal muscle mitochondrial respiration and endurance time in rats, *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1995: 151: pp.1532-1536.
- 60.Weiner P, Azgad Y et al.: Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroids in humans, *Chest* 1995: 107: pp.1041-1044.
- 61.Herold G. Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Dr. med. Gerd Herold, Köln 2000
- 62.European Community for Steel and Coal. Standardized lung function testing, *Eur Respir. J* 1993: 6(Suppl 16): pp.1-100.
- 63.Gardner NW. The CO₂ Response: usefulness and uncertainties. *Eur Respir. J* 1993: 6: pp.611-613.
- 64.Schmidt W. Angewandte Lungenfunktionsprüfung, Einführung in Theorie und Praxis, Dusti-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisenhofen 1983
- 65.Cotes JE, Chinn DJ et al.: Standardization of the Measurement of Transfer Factor (Diffusing Capacity), *Eur Respir. J* 1993: 6(Suppl 16): pp.41-52.
- 66.Tammeling GJ, Quanjer PH. Physiologie der Atmung, Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss 1984
- 67.Crapo RO, Gardner RM et al.: Single Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor), *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987: 136: pp.1299-1307.
- 68.Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Quarterly J of Experimental Physiology* 1961: pp.131-143.
- 69.Weinberger S, Johnson T et al.: Clinical significance of pulmonary function tests. Use and interpretation of the single-breath diffusion capacity, *Chest* 1980: 78(3): pp.483-488.
- 70.Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987: 136: pp.1299-1307.
- 71.American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update, *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1995: 152: pp.2185-2198.
- 72.Hilpert P. [Variation of the carbon monoxide diffusing capacity of the lung with the hemoglobin concentration of the blood], *Respiration* 1971: 28: pp.518-525.

-
73. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl. Physiol.* 1957; 11: pp.290-302.
74. Puri S, Baker L et al.: Reduced alveolar-capillary membrane diffusion capacity in chronic heart failure, *Circulation* 1995; 91: pp.2769-2774.
75. Laier-Groeneveld G, Criée CP. Die intermittierende Selbstbeatmung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, *Med. Klin.* 1996; 91(Sondernr.2): pp.2-6.
76. Criée CP. Analysis of inspiratory mouth pressures, *Prax. Klin. Pneumol.* 1988; 42(Suppl 2): pp.820-826.
77. Criée CP, Laier-Groeneveld G et al.: Die Atempumpe, *Atemw. -Lungenkrkh.* 1991; 17: pp.94-101.
78. Murray JF. The Normal Lung, The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease, W. B. Saunders Company. Philadelphia 1986
79. Karg O, Bullemer F. Die Funktion der Atempumpe - Mundverschudruck P0.1 und maximaler Inspirationsdruck Pimax, *Jaeger info Ausgabe 4/94* 1994; 4: pp.5-7.
80. Hautmann H, Hefele S et al.: Maximal inspiratory mouth pressures (PIMAX) in healthy subjects-- what is the lower limit of normal?, *Respir. Med.* 2000. Jul. 2000; 94: pp.689-693.
81. Habedank D, Reindl I et al.: Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers, *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: pp.421-426.
82. Weber KT, Kinasewitz GT et al.: Oxygen utilisation and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure, *Circulation* 1982; 65: pp.1213-1223.
83. Wasserman K, Hansen JE et al.: Principles of Exercise Testing & Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, Lippincott 1999: 3rd Edition (ISBN-Nr: 0-683306464)
84. Beaver W, Lamarra N et al.: Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange, *J Appl. Physiol.* 1981; 51: pp.1662-1675.
85. Stephenson AL, Yoshida EM et al.: Impaired exercise performance after successful liver transplantation, *Transplantation* 2001; 72(6): pp.1161-1164.

-
- 86.Remy-Jardin M, Remy J et al.: Assessment of Diffuse Infiltrative Lung Disease:Comparison of Conventional CT and High-Resolution CT, *Radiology* 1991: 181: pp.157-162.
- 87.Bessis L, Gallard P et al.: High-resolution CT of parenchymal lung disease: precise correlation with histologic findings, *Radiographics* 1992: 12: pp.45-58.
- 88.McAdams HP, Erasmus J et al.: The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients, *AJR. Am. J Roentgenol.* 1996: 166: pp.1379-1385.
- 89.Lörcher V, Schmidt H. HR-CT der Lunge. Ein Lehrbuch zu Untersuchungstechnik, systematischer Befundanalyse und Differentialdiagnostik bei Erwachsenen und Kindern, Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York 1996
- 90.Schiller NB, Shah PM et al.: Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography, *J Am Soc. Echocardiogr.* 1989: 2: pp.358
- 91.Al-Rawas OA, Carter R et al.: The alveolar-capillary membrane diffusing capacity and the pulmonary capillary blood volume in heart transplant candidates, *Heart* 2000: 83: pp.156-160.
- 92.Metra M, Dei Cas L et al.: Exercise Hyperventilation Chronic Congestive Heart Failure, and Its Relation to Functional Capacity and Hemodynamics., *Am. J Cardiol.* 1992: 70: pp.622-628.
- 93.Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation, *Clin. Chest Med.* 1989: 10: pp.593-616.
- 94.Chang SC, Chang HI et al.: Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with non-alcoholic cirrhosis and tense ascites, *J Hepatol.* 1997: 26: pp.833-838.
- 95.Stanescu D. Small Airways Obstruction Syndrome, *Chest* 1999: 116: pp.231-233.
- 96.Macklem PT. The Physiology of Small Airways, *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1998: 157: pp.S181-S183.
- 97.Shaw RJ, Djukanovic R et al.: The role of small airways in lung disease, *Respir. Med.* 2002: 96: pp.67-80.
- 98.Xu X, Dockery DW et al.: Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992: 146: pp.1345-1348.

-
- 99.Ashley F, Kannel WB et al.: Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality, *Ann. Intern. Med.* 1975: 82: pp.739-745.
 - 100.Boss, R, Sparrow D et al.: Longitudinal Effect of Age and Smoking Cessation on Pulmonary Function, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981: 123: pp.378-381.
 - 101.Janssens JP, Pache JC et al.: Physiological changes in respiratory function associated with ageing, *Eur Respir. J* 1999: 13: pp.197-205.
 - 102.Paoletti P, Viegi G et al.: Residual volume in a general population. Effects of body size, age, cigarette smoking, and respiratory symptoms, *Chest* 1992: 102: pp.1209-1215.
 - 103.Mohamed R, Freeman JW et al.: Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Liver Transplant Candidates, *Liver Transpl.* 2002: 8(9): pp.802-808.
 - 104.Stanley NN, Woodgate DJ. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease, *Thorax* 1972: 27: pp.315-323.
 - 105.Sherrill DL, Enright PL et al.: Predictors of longitudinal change in diffusing capacity over 8 years, *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1999: 160: pp.1883-1887.
 - 106.Gulsvik A, Bakke P et al.: Single breath transfer factor for carbon monoxide in an asymptomatic population of never smokers, *Thorax* 1992: 47: pp.167-173.
 - 107.Burrows B, Kasik JE et al.: Clinical usefulness of the single-breath pulmonary diffusing capacity test, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961: 84(6): pp.789-806.
 - 108.Witt C, Borges AC et al.: Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy, *Eur Heart J* 1997: 18: pp.1322-1328.
 - 109.Puri S, Baker BL et al.: Increased alveolar capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure, *Br. Heart J.* 1994: 72: pp.140-144.
 - 110.Al-Rawas OA, Carter R et al.: Mechanisms of pulmonary transfer factor decline following heart transplantation, *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2000: 17: pp.355-361.
 - 111.Kleerup EC, Tashkin DP et al.: Membrane diffusing capacity and capillary blood volume in liver transplant candidates [Abstract], *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1994: 149: pp.788A
 - 112.Webb LF, Johnson JE. Pulmonary vascular changes in patients with hepatic fibrosis: a clinically silent morphologic lesion, *Lab Invest* 1995: supplement: p.A908
 - 113.Matsubara O, Nakamura T et al.: Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease, *J Pathol* 1984: 143: pp.31-37.

-
- 114.Lamps LW, Carson K et al.: Pulmonary vascular morphological changes in cirrhotic patients undergoing liver transplantation, *Liver Transpl. Surg.* 1999: 5: pp.57-64.
- 115.Hedenstierna G, Soderman C et al.: Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis, *Eur Respir. J* 1991: 4: pp.711-717.
- 116.Bussi res LM, Pflugfelder PW et al.: Evolution of resting lung function in the first year after cardiac transplantation, *Eur Respir. J* 1995: 8: pp.959-962.
- 117.Egan JJ, Kalra S et al.: Pulmonary diffusion abnormalities in heart transplant recipients. Relationship to cytomegalovirus infection, *Chest* 1993: 104: pp.1085-1089.
- 118.Fanfulla F, Locatelli F et al.: Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children, *Eur Respir. J* 1997: 10: pp.2301-2306.
- 119.Ewert R, Opitz C et al.: Abnormalities of Pulmonary Diffusion Capacity in Long-term survivors After Kidney Transplantation, *Chest* 2002: 122: pp.639-644.
- 120.Tarter RE. Quality of life following liver transplantation, *Hepatogastroenterology.* 1998: 45: pp.1398-1403.
- 121.Banner BR. Exercise physiology and rehabilitation after heart transplantation, *J Heart Lung Transplant.* 1992: 11: pp.237-240.
- 122.Kempeneers G, Noakes TD et al.: Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program, *Am. J Kidney Dis.* 1990: 16: pp.57-65.
- 123.Theodore J, Morris AJ et al.: Cardiopulmonary function at maximum tolerable constant work rate exercise following human heart-lung transplantation, *Chest* 1987: 92: pp.433-439.
- 124.Miyoshi S, Trulock EP et al.: Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation, *Chest* 1990: 97: pp.1130-1136.
- 125.Beyer N, Aadahl M et al.: Improved Physical Performance After Orthotopic Liver Transplantation, *Liver Transpl. Surg.* 1999: 5(4): pp.301-309.
- 126.Wiesinger GF, Quittan M et al.: Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list, *J Rehabil. Med.* 2001: 33: pp.260-265.
- 127.Wong F, Girgrah N et al.: The cardiac response to exercise in cirrhosis, *Gut* 2001: 49: pp.268-275.
- 128.Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000: 6(Suppl 1): pp.S44-S52.

-
- 129.Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy, getting to the heart of the matter, *Hepatology* 1996; 24: pp.451-459.
- 130.Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis, *J Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 14: pp.600-608.
- 131.Hussaini SH, Oldroyd B et al.: Effects of orthotopic liver transplantation on body composition, *Liver* 1998; 18: pp.173-179.
- 132.Aargaard NK, Andersen H et al.: Muscle strength, Na,K-pumps, magnesium and potassium in patients with alcoholic liver cirrhosis - relation to spironolactone, *J Int Med* 2002; 252: pp.56-63.
- 133.Kelly SM, Rosa A et al.: Inspiratory Muscle Strength and Body Composition in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition Therapie, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: pp.33-37.
- 134.Plank LD, Metzger DJ et al.: Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery, *Ann. Surg.* 2001; 234(2): pp.245-255.
- 135.Roske AE, Plauth M. Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? *Nutrition.* 1999; 15: pp.504-505.
- 136.Campos ACL, Matias JEF et al.: Nutritional aspects of liver transplantation, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2002; 5: pp.297-307.
- 137.Urbano-Marquez A, Estruch R et al.: The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle, *N. Engl. J Med.* 1989; 320: pp.409-415.
- 138.Fernandez-Sola J, Junyent JMG et al.: Alcoholic myopathies, *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9: pp.400-405.
- 139.Jacobsen EB, Hamberg O et al.: Reduced Mitochondrial Adenosine Triphosphate Synthesis in Skeletal Muscle in Patients with Child-Pugh Class B and C Cirrhosis, *Hepatology* 2001; 34: pp.7-12.
- 140.Keogh JB, Tsalamandris C et al.: Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study, *Nutrition.* 1999; 15: pp.661-664.
- 141.Hussaini SH, Soo S et al.: Risk factors for loss of lean body mass after liver transplantation, *Appl. Radiat. Isot.* 1998; 49: pp.663-664.

-
- 142.Roske AE, Schütz T et al.: Effect of liver transplantation on substrate utilisation and body composition., Clin. Nutr. 1997: 16(Suppl.2): p.16
- 143.Cabre E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2000: 3: pp.345-54.
- 144.Plauth M, Schütz T. Cachexia in liver cirrhosis, Int J Card 2002: 85: pp.83-87.
- 145.Cook CD, Mead J et al.: Static volume-pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts, J Appl. Physiol. 1964: 19: pp.1016-1022.
- 146.Ringqvist T. The ventilatory capacity in healthy subjects, Scand. J Clin. Lab. Invest. 1966: 18(Suppl.88): pp.1-179.
- 147.van Balkom, van der Heijden et al.: Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles, Neth. J Med. 1994: 45: pp.114-122.
- 148.Weiner P, Azgad Y et al.: [Effect of corticosteroids on inspiratory muscle function], Harefuah. 1994: 127: pp.456-60.
- 149.McAlister VC, Grant DR et al.: Right phrenic nerve injury in orthotopic liver transplantation, Transplantation 1993: 55: pp.826-830.
- 150.Lands LC, Smountas AA et al.: Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation, J Heart Lung Transplant. 1999: 18: pp.113-120.
- 151.Chua TP, Anker SD et al.: Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure, Br. Heart J. 1995: 74: pp.381-385.
- 152.Salvadori A, Fanari P et al.: Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise, Respiration 1999: 66: pp.25-33.
- 153.Reuben A. Long-Term Management of the Liver Transplant Patient: Diabetes, Hyperlipidemia, and Obesity, Liver Transpl. 2001: 7: pp.13-21.
- 154.Dudley F, Rochester MD. Respiratory Muscle and Ventilatory Failure: 1993 Perspective, Am. J Med. Sci. 1993: 305(6): pp.394-402.
- 155.Kelly TM, Jensen RL et al.: Maximum respiratory pressures in morbidly obese subjects., Respiration 1988: 54: pp.73-77.
- 156.Everhart JE, Lombardero M et al.: Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors, Liver Transpl. Surg. 1998: 4: pp.285-296.

-
157. Sheiner PA, Magliocca JF et al.: Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant, *Transplantation* 2000. Mar. 15. 2000: 69: pp.781-789.
158. Stegall MD, Everson G et al.: Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity, *Transplantation* 1995: 60: pp.1057-1060.
159. Canzanello VJ, Schwartz L et al.: Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506), *Liver Transpl. Surg.* 1997: 3: pp.1-9.
160. Mor E, Facklam D et al.: Weight gain and lipid profile changes in liver transplant recipients: long-term results of the American FK506 Multicenter Study, *Transplant. Proc.* 1995: 27: p.1126
161. Hokanson JF, Mercier JG et al.: Cyclosporine A decreases rat skeletal muscle mitochondrial respiration in vitro, *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1995: 151: pp.1848-1851.
162. Francaux M, Versieux L et al.: Muscle energetics in immunosuppressed patients, *Transplant. Proc.* 2000: 32: pp.415-417.
163. Messner-Pellenc P, Brasileiro C et al.: Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of pulmonary diffusing limitation, *Eur Heart J* 1995: 16: pp.201-209.

Danksagung

Ich danke Dr. med. M. Böhm, PD Dr. med. R. Ewert, Marlies Lauer, Dr. med. R. Reibis, Dr. med. P. Rogalla, Dr. rer. nat. T. Schütz, Dr. med. J. Walldorf, Prof. Dr. med. C. Witt und allen, die mir bei der Durchführung der Arbeit hilfreich zur Seite gestanden haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Plauth für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Promotionsarbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Berlin, den 15.04.2003

Lebenslauf

Name: Klaus Walldorf

Anschrift: Maximilianstr.1, 13187 Berlin

Geburtstag: 08.05.1973 in Aurich

Nationalität: deutsch

Eltern: Dr. med. Winfried Walldorf
Monika Walldorf, geb. Kurth

Ausbildung: 1979-83 Elly Heuss-Knapp-Schule, Darmstadt
1983-93 Ludwig Georgs-Gymnasium, Darmstadt
1989-90 Schüleraustausch in Olympia/ Washington, USA
Abitur am 14.06.93, Ludwig Georgs-Gymnasium, Darmstadt

Studium: Immatrikulation: Wintersemester '93/'94 an der Humboldt
Universität Berlin

Physikum: September '95 in Berlin

1.Staatsexamen: September '96 in Berlin

Auslandsstudium: '97, St.Etienne/ Frankreich

2.Staatsexamen: April '99 in Berlin

3.Staatsexamen: Juni '00 in Berlin

AiP: September 2000-März 2002, Klinik für Gastroenterologie, Humboldt
Klinikum Berlin, Vivantes bei PD Dr. med. R.-M. Liehr

derzeit: Klinik für Gastroenterologie, Humboldt Klinikum Berlin, Vivantes

Berlin, den 15.04.2003

Veröffentlichungen

Posterpräsentation bei der 10. Europäischen Studentenkonferenz 1999, Berlin: "Limitation of Lung Function after Liver Transplantation: Disorder of the Membrane Factor and Reduced Function of the Respiratory Muscle".

Posterpräsentation bei der 35. Jahresversammlung der EASL (European Association for the Study of the Liver) 2000 in Rotterdam/ Niederlande: "Limitation of Lung Function after Liver Transplantation: Disorder of the Membrane Factor and Reduced Function of the Respiratory Muscle".

Posterpreis beim 22. ESPEN Kongreß (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) Sept. 2000 in Madrid/ Spanien: "Reduced Function of Respiratory Muscles and Cardiopulmonary Exercise Performance after Liver Transplantation".